

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CIRURGIA VASCULAR

# Rastreio do Aneurisma da Aorta Abdominal, estado atual da arte

Susana Patrícia Fontes da Costa

**M**

**2018**



# **Rastreio do Aneurisma da Aorta Abdominal, estado atual da arte**

Susana Patrícia Fontes da Costa

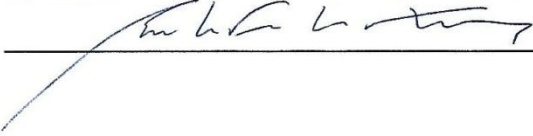
susanpatricia88@hotmail.com

Mestrado Integrado em Medicina  
ICBAS-UP

Trabalho realizado sobre a orientação do Prof. Doutor Rui Machado  
Professor Associado Convidado da Unidade Curricular de Cirurgia II  
Assistente Graduado Sénior do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital  
Santo António, Centro Hospitalar do Porto

maio de 2018

28 de maio de 2018

Aluna Susana Patrícia Fontes da Costa  
Orientador 

## Resumo

**Introdução:** O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é uma dilatação da aorta abdominal com um diâmetro aórtico  $\geq 3$  cm. Este ocorre mais frequentemente em homens de idade avançada, raça caucasiana, com historial tabágico ou história familiar de AAA. Estudos iniciais sugerem uma prevalência de 4-8% em homens com mais de 65 anos. Os AAA são responsáveis por 1-2% das causas de mortes nesse grupo. O AAA pode ter indicação para rastreio populacional pela sua prevalência e mortalidade elevada quando não tratado; período de latência até à rotura; uso de técnica eficaz, económica e segura para rastrear; e, tratamento com baixa taxa de mortalidade.

**Objetivos:** Efetuar uma análise crítica dos resultados de programas de rastreio populacional de AAA. Analisar se o decréscimo na prevalência na última década poderá ter implicações na viabilidade destes programas.

**Metodologia:** Para a revisão bibliográfica foram consultadas as bases de dados PubMed, Web of Science e Cochrane, tendo sido selecionados artigos publicados entre 2007 e 2017. Da pesquisa resultaram 1225 referências, obtendo-se 66 artigos para análise, após exclusão dos artigos fora do âmbito deste trabalho. Pesquisou-se ainda sobre programas de rastreio de AAA efetuados em Portugal.

**Desenvolvimento:** Os ensaios randomizados MASS, Chichester e Viborg demonstraram que o rastreio de AAA é viável, mesmo 13 a 15 anos após o início do programa. Os estudos MASS e Viborg comprovaram o custo-eficácia de rastrear AAA. O ensaio randomizado realizado na Austrália revelou-se não efetivo, provavelmente por um diagnóstico incidental elevado. A meta-análise destes estudos demonstrou uma redução na mortalidade relacionada com AAA de 4 por 1000 homens com 65 anos ou mais e o impacto na mortalidade global foi de 5 por 1000. Um estudo de coorte com 61982 participantes reportou uma redução no número de aneurismas rotos e na média do diâmetro aórtico ao longo de 20 anos. Estudos recentes sugerem que o rastreio de AAA é economicamente viável até uma prevalência de 0,5% nos homens e 1,1% nas mulheres. O rastreio de AAA parece importar benefícios comparáveis com outros programas de rastreio. Segundo os projetos “Aorta é vida” e “Aorta não avisa” a prevalência de AAA em Portugal é de 2,3% e 3,9%, respetivamente.

**Conclusões:** Esta análise evidenciou que o rastreio populacional de AAA em homens com 65 anos ou mais é viável e clinicamente relevante. O rastreio de mulheres, pelo menos com historial tabágico, poderá ser viável, mas são necessários mais estudos. Os dados existentes parecerem justificar a sua implementação em Portugal.

## Abstract

**Introduction:** Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a dilatation of the abdominal aorta with an aortic diameter  $\geq 3$  cm. It occurs most often in older men, Caucasian, with history of smoking or family history of AAA. Initial studies suggest a prevalence of 4-8% in men over 65 years-old. AAA are responsible for 1-2% of the causes of death in this group. AAA can have indication for population screening for its prevalence and high mortality if not treated; latency period until rupture; use of an efficient, economic and safe tracking technique; and treatment with a low mortality rate.

**Objectives:** Perform a critical analysis of the results of AAA population screening programs. Analysis if the decrease in the prevalence in the last decade will have implications in the viability of these programs.

**Methodology:** For the bibliographic review, PubMed, Web of Science e Cochrane databases were consulted and articles published between 2007 and 2017 were selected. From search resulted 1225 references, obtaining 66 articles for analysis, after exclusion of articles outside the scope of this work. It was also searched AAA screening programs carried out in Portugal.

**Development:** The randomized trials MASS, Chichester and Viborg showed that the screening of AAA is feasible, even 13 to 15 years after the beginning of the program. MASS and Viborg studies have proven that screening AAA is cost-effective. The trial performed in Australia revealed to be ineffective, probably due to a high incidental diagnosis. The meta-analysis of these studies has shown a reduction in AAA-related mortality of 4 per 1000 men with 65 years or more and the impact in all-cause mortality was 5 per 1000. A cohort study with 61982 participants reported a reduction in the number of ruptured aneurysms and reduction of mean aortic diameter over 20 years. Recent studies suggest that screening of AAA is economically viable up to a prevalence of 0.5% in men and 1.1% in women. The screening of AAA seems to have benefits comparable to other screening programs. According to projects "Aorta é vida" and "Aorta não avisa" the prevalence of AAA in Portugal is of 2.3% and 3.9%, respectively.

**Conclusions:** The analyzed studies demonstrated that the screening of AAA in men over 65 years-old is viable and clinically relevant. The screening in women, at least with history of smoking, may be viable. The available data seems to justify its implementation in Portugal.

## Lista de abreviaturas

Aneurisma da aorta abdominal	AAA
Aneurisma toracoabdominal	AATA
Angiografia Subtração Digital	ASD
Ativação macrófagos	MPhs
Células musculares lisas	SMCs
Centímetro	cm
Doença arterial coronária	DAC
Doença cerebrovascular	DCV
Doença pulmonar obstrutiva crónica	DPOC
Índice de Massa Corporal	IMC
Inibidor metaloproteinase	TIMPs
Limite interno - limite interno	LI-LI
Limite externo - limite interno	LE-LI
Limite externo - limite externo	LE-LE
Metaloproteinases	MMP
Milímetro	mm
Multicenter Aneurysm Screening Study	MASS
National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program	NAAASP
National Institute for Clinical Excellence	NICE
Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	PRISMA
Reparação do aneurisma via endovascular	EVAR
Sociedade Europeia de Cirurgia Vascular	ESVS
Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular	SPACV
Stroke and Aneurysm Vascular Evaluation	SAVE
Tomografia Computorizada	TC
UK Small Aneurysm Trial	UKSAT
US Preventive Service Task Force	USPSTF

# Índice

Resumo	iv
Abstract	v
Lista de abreviaturas	vi
Lista de tabelas	viii
Lista de figuras	ix
1. Introdução	1
1.1 Rastreio do Aneurisma da Aorta Abdominal	6
1.2 Objetivos da tese	9
2. Material e Métodos	10
3. Desenvolvimento	11
3.1 Ensaaios randomizados	11
3.1.1 Chichester	11
3.1.2 MASS	12
3.1.3 Viborg	13
3.1.4 Western Australia	14
3.1.5 VIVA	15
3.1.6 Meta-análise dos 4 ensaios randomizados	16
3.2 Ensaaios não randomizados	16
3.3 Orientações europeias, americanas e canadianas relativamente ao rastreio de AAA	18
3.4 Programas nacionais de rastreio de AAA	19
3.5 Países planeando a implementação de programa nacional de rastreio de AAA	20
3.6 Realidade portuguesa	21
3.7 Rastreio de AAA no sexo feminino	22
3.8 Intervalo de vigilância de aneurismas	23
3.9 Viabilidade da vigilância de ectasias aórticas	23
3.10 Medição do diâmetro aórtico	25
3.11 Custo-eficácia do programa de rastreio de AAA	26
3.12 Impacto do rastreio do AAA na qualidade de vida	28
4. Conclusões	30
5. Referências bibliográficas	45

## Lista de tabelas

Tabela I. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de AAA (38).	32
Tabela II. Risco de rotura do AAA a 12 meses baseado no diâmetro aórtico (53, 168, 169).	33
Tabela III. Dez critérios da OMS que favorecem o rastreio de uma doença (107).	34
Tabela IV. Condições selecionadas para o rastreio de AAA em 5 ensaios randomizados.	35
Tabela V. Meta-análise dos quatros estudos randomizados (MASS, Viborg, Chichester e Western Australia).	36
Tabela VI. Comparação da redução na mortalidade entre diferentes programas de rastreio populacional implementados e o rastreio de AAA e do número de rastreios necessários para prevenir uma morte.	37
Tabela VII. Intervalo de vigilância de AAA em alguns ensaios de rastreio de AAA.	38
Tabela VIII. Estudos realizados para avaliação da progressão de ectasias aórticas (diâmetro aórtico 2,5-2,9 cm) para AAA.	39
Tabela IX. Comparação dos métodos de medição do diâmetro aórtico e sua reprodutibilidade.	40



## Lista de figuras

Figura 1. Patofisiologia da progressão do AAA (adaptado de Joviliano <i>et al.</i> , 2017 (24)).	41
Figura 2. Adaptação do fluxograma de PRISMA (106) mostrando os artigos selecionados para a revisão bibliográfica.	42
Figura 3. Representação esquemática do número de AAA (aneurisma aorta abdominal) e AATA (aneurisma toracoabdominal) rotos e não rotos diagnosticados por ano, entre 2009 e 2014, em Portugal. Figura adaptada de Sousa e Fernandes (137,138).	43
Figura 4. Esquema de secção transversal da aorta abdominal. O círculo interno representa a camada íntima, o círculo externo a camada adventícia e a zona sombreada a camada média. O limite interno da parede aórtica está representado por uma seta cinzenta e o limite externo por uma seta preta. As medições do diâmetro aórtico são feitas habitualmente por uma combinação dos limites da parede torácica: limite interno - limite interno, limite externo - limite externo e limite externo – limite interno (156).	44

## 1. Introdução

A dilatação focal de uma artéria é designado de aneurisma, e pode ocorrer em qualquer artéria, sendo mais frequente na artéria aorta, em particular no segmento abdominal. Os aneurismas da aorta abdominal (AAA) ocorrem maioritariamente na aorta infrarrenal, próximo da bifurcação das artérias ilíacas comuns (1). Genericamente, o AAA é definido como uma dilatação da aorta abdominal com um diâmetro igual ou superior a 3 centímetros (cm) nos planos ântero-posterior ou transversal, que corresponde a mais de 2 desvios padrões acima do diâmetro médio da aorta no homem e na mulher (2, 3).

A prevalência dos AAA varia com a idade, o género e a raça, sendo mais prevalente em homens caucasianos de idade avançada (4, 5). A prevalência de AAA atinge os 4-8% em homens com mais de 65 anos e 0,5% a 1,5% nas mulheres (6-9). Na população asiática a prevalência é 10 vezes inferior (0,45%) (10). De acordo com as publicações mais recentes a prevalência da doença tem diminuído na última década, provavelmente por diminuição do consumo de tabaco, prevenção de fatores de risco cardiovasculares e aumento da sobrevivência após reparação do aneurisma (11-13). O AAA é responsável por 1-2% das causas de morte nos homens com mais de 65 anos (14, 15).

A fisiopatologia da doença ainda não está completamente esclarecida. A inflamação crónica é um componente fulcral na patogénese dos AAA (16). Alguns fatores iniciadores do processo inflamatório nos aneurismas são conhecidos como a autoimunidade (infiltração linfoplasmocitária da túnica média) (17), a infeção da parede arterial pela *Chlamydia pneumoniae* (18) e a aterosclerose (19). A formação degenerativa da parede aneurismática envolve também uma sobre-regulação da via proteolítica, apoptose, stress oxidativo e perda de matriz da parede arterial (20-23). Decorrente destes fenómenos em fases avançadas da doença a aorta encontra-se menos flexível e apresenta instabilidade estrutural por depleção dos componentes do tecido conjuntivo extracelular (elastina, colagénio tipo I e III e proteoglicanos) (24). A morte antecipada por apoptose das células musculares lisas associado a disfunção das células restantes e a produção de metaloproteases 2 e 9 também contribui para a progressão da destabilização da estrutura da parede aórtica (25, 26). A neovascularização está habitualmente presente nos aneurismas, mas ainda é incerto qual o seu papel na patogénese, se acelera o processo de evolução para a rotura do aneurisma ou se é uma consequência da inflamação progressiva da parede (27). Na figura 1 estão representados os eventos que considera-se estarem envolvidos na patogénese dos AAA.

Inserir Figura 1 aqui, por favor

Os fatores de risco para o desenvolvimento de AAA estão representados na tabela I e os respetivos *odds ratio*. A idade (28-30), o género (9, 28, 30), a etnia (28) e o tabagismo (29-31) são os principais contribuintes para o desenvolvimento da doença. O risco de AAA aumenta drasticamente após os 60 anos de idade; com um incremento de 2% a 4% na prevalência, por década, para idades superiores (29, 32). Os homens são acometidos 4 a 6 vezes mais do que as mulheres, e os aneurismas começam a desenvolver-se em média 10 anos mais cedo no sexo masculino (9, 28). No que refere à raça, os AAA ocorrem mais frequentemente nos caucasianos do que nos negroides (33) e nos asiáticos (5). O tabaco é o principal fator de risco para a formação, crescimento e rotura dos aneurismas. O risco de desenvolver AAA está diretamente relacionado com o número de anos de consumo e esse risco decresce gradualmente após a cessação tabágica. Por cada ano de consumo de tabaco o risco relativo de desenvolver AAA aumenta em 4% (31). Nos pacientes com AAA, o consumo de tabaco acelera o ritmo de crescimento dos aneurismas em 20 a 25% (32). A aterosclerose está presente em 25 a 55% dos doentes com AAA (34). Outros fatores de risco foram descritos, como: história prévia de aneurismas vasculares, estatura elevada, história de doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), obesidade, dislipidémia e hipertensão arterial (35-38). No entanto, para alguns destes fatores de risco os dados observados na literatura são inconsistentes quanto à sua associação com os AAA. Por sua vez, a diabetes mellitus parece não estar associada ao desenvolvimento de AAA (35).

A história familiar de AAA, em particular, em familiares do sexo masculino em primeiro grau está também associada a um risco duas vezes superior de desenvolver AAA (39, 40). Em cerca de 20% dos doentes com AAA existe predisposição genética para o desenvolvimento de aneurismas, com uma prevalência de 13% a 19% de casos com história familiar em primeiro grau de AAA. Recentemente, foi descrito que mutações no cromossoma 9p21 estão associadas a um risco acrescido de AAA. Por exemplo, a mutação rs7025486[A] no gene DAB2IP parece aumentar em 20% o risco de desenvolver AAA (41).

Inserir Tabela I aqui, por favor

A maioria dos AAA são assintomáticos até à sua rotura. Assim, como seria expectável os aneurismas detetados na fase de latência são na sua maioria achados incidentais. Aproximadamente 30% dos AAA assintomáticos são diagnosticados durante o exame objetivo pela palpação abdominal de uma massa abdominal pulsátil e expansível na região peri-umbilical. Ao exame físico pode ainda ser detetado um sopro à auscultação que sugere doença arteriosclerótica visceral ou aórtica, ou raramente, uma

fístula aorta-cava. Alguns doentes podem apresentar-se com sintomas, como dor abdominal ou dorsal, ou eventos embólicos (42). Os aneurismas sintomáticos têm um risco acrescido de rotura comparativamente aos assintomáticos, tendo por isso, indicação para intervenção cirúrgica em 48h (43).

As principais complicações dos AAA são a trombose (44, 45), a embolização, a coagulação intravascular disseminada (46, 47) e a rotura do aneurisma (48). A complicação mais frequente é a rotura do aneurisma, a qual está associada a uma taxa de mortalidade de 80-90%. A maioria dos doentes morre antes de chegar ao hospital e os que chegam vivos ao hospital e são intervencionados de urgência a mortalidade é de 50% (49, 50). O diâmetro inicial do aneurisma é um fator importante para a ocorrência de rotura do AAA, sendo que quanto maior o diâmetro aórtico, maior o risco de rotura do aneurisma (51-53), como representado na tabela II. Outros fatores foram descritos como potenciadores da rotura dos AAA, designadamente sexo feminino (52), tabagismo (31, 32), hipertensão arterial (54), DPOC (55), ritmo de aceleração da expansão do aneurisma (52, 56), parede rígida exposta a tensão elevada (57, 58) e presença de trombo intraluminal (45).

Inserir Tabela II aqui, por favor

A doença cardiovascular é outra das principais causas de morte em homens com AAA. Segundo o ensaio UK Small Aneurysm Trial (UKSAT) o diâmetro aórtico é um fator de risco independente para doença cardiovascular. Os resultados do ensaio demonstraram que um aumento de 0,8 cm no diâmetro aórtico em pacientes com AAA mais do que duplicou o risco de morte cardiovascular nesses pacientes (59).

A ultrassonografia é o exame de imagem de escolha para a deteção e vigilância dos AAA em pacientes assintomáticos, particularmente pelo baixo custo, pela acessibilidade, por ser um exame não invasivo e apresentar uma sensibilidade e especificidade próximo dos 100% (60, 61). A principal desvantagem da ecografia abdominal é a dificuldade em visualizar a aorta em pacientes obesos e/ou com excesso de ar no trato intestinal.

No que refere à avaliação pré-operatória dos AAA é necessário recorrer a outras técnicas imagiológicas que permitam uma análise detalhada da morfologia do aneurisma. A angiografia de subtração digital (ASD) era antigamente usada no estudo pré-operatório dos AAA, permitindo a visualização do lúmen verdadeiro das artérias aorto-iliacas e seus ramos. No entanto, a ASD apresenta algumas desvantagens, nomeadamente o tamanho do aneurisma é subestimado pela presença de trombo. O método é invasivo e existe exposição a contraste iodado e radiação (43). Atualmente, outras modalidades

imagiológicas têm sido empregues no estudo pré-operatório de AAA. A Tomografia Computorizada (TC) com contraste permite determinar a extensão e o diâmetro do aneurisma, a morfologia da aorta e a viabilidade de realizar a cirurgia por via endovascular (43, 62). A TC com contraste deve abranger a aorta torácica e abdominal, uma vez que 15% dos pacientes têm concomitantemente um aneurisma torácico. A TC deve também abranger imagens das artérias ilíacas e femorais, pois 85% dos doentes com aneurisma da artéria femoral e 62% dos indivíduos com aneurisma da poplítea têm concomitantemente AAA. Além disso, a artéria femoral comum é estudada para avaliar a viabilidade do acesso vascular percutâneo para tratamento via endovascular (EVAR) (43). A TC tem a desvantagem de não fornecer informação detalhada sobre a anatomia da aorta e seus ramos (63). Para colmatar esta limitação alguns centros especializados têm optado pela angiografia por tomografia computadorizada como primeira linha na avaliação clínica pré-operatória, porque permite uma visualização mais pormenorizada da anatomia da aorta e seus ramos (64). No entanto, esta técnica de imagem também apresenta algumas desvantagens, nomeadamente o uso de radiação e agentes nefrotóxicos. Quando contraindicado o uso de contraste iodado ou radiação pode-se optar pela angiografia por RMN (65). Esta tem a vantagem de visualizar com mais acuidade o tecido mole, identificar a presença de inflamação, quantificar o movimento do fluxo sanguíneo e avaliar o lúmen e a parede vascular. Além disso, a angiografia por RMN é comparável à angiografia por tomografia computadorizada para a determinação da morfologia do aneurisma e da anatomia aórtica.

Como apresentado na tabela II os aneurismas com 3 a 4,9 cm de diâmetro aórtico têm um risco de rotura baixo, pelo que não está recomendado a intervenção cirúrgica nestas situações, realizando-se apenas a vigilância regular por ecografia abdominal e tratamento médico. Apenas os aneurismas com um diâmetro aórtico  $\geq 5,5$  cm, sintomáticos ou com um ritmo de crescimento superior a 1 cm por ano têm indicação para referenciação para intervenção cirúrgica. Nas mulheres está indicado a referenciação para a Cirurgia Vascular em AAA com um diâmetro aórtico de 5 cm e intervenção cirúrgica com 5,2 cm (43), porque as mulheres têm um risco 3 a 4 vezes superior de rotura do aneurisma comparativamente aos homens e uma taxa de mortalidade intra-hospitalar superior. Além disso, existe um risco acrescido de rotura de pequenos aneurismas no sexo feminino (66, 67).

Uma das primeiras medidas terapêuticas a implementar nos doentes com AAA é a mudança dos hábitos de vida, em particular a cessação tabágica, retardando o ritmo de progressão do AAA e diminuindo o risco de rotura do aneurisma (43, 68). Nestes pacientes é também importante manter um bom controlo da tensão arterial e da dislipidémia (43). Alguns fármacos estão também indicados para o tratamento dos AAA,

no entanto, não existe ainda consenso quanto às medidas terapêuticas a implementar. A literatura sobre esta temática é ainda limitada e nem sempre consensual. Por exemplo, a guideline de 2005 do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (68) recomenda o uso de  $\beta$ -bloqueadores em indivíduos sem indicação para cirurgia. A European Society for Vascular Surgery (ESVS), por sua vez, recomenda o uso de  $\beta$ -bloqueadores apenas em pacientes com alto risco cardiovascular, e se possível iniciar um mês antes da intervenção cirúrgica. Além dos  $\beta$ -bloqueadores, os pacientes com doença cardiovascular devem também ser medicados com ácido acetilsalicílico de baixa dose, a não ser que esteja contraindicado (43). As estatinas devem também ser iniciadas um mês antes da cirurgia (43) para reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular associados ao tratamento cirúrgico (69). As estatinas devem ser mantidas no período pós-operatório por tempo indefinido (43), uma vez que a longo-prazo parecem diminuir globalmente a mortalidade em pacientes submetidos a cirurgia (70). Alguns estudos coorte referem que as estatinas parecem reduzir o ritmo de crescimento dos AAA (71, 72), mas outros não verificaram qualquer associação entre as estatinas e o ritmo de crescimento de pequenos AAA (73). A possibilidade de infecção da parede aórtica pelo *C. pneumoniae* no decorrer do desenvolvimento do AAA e a ocorrência de um processo de inflamação crônica da região aneurismática tem suscitado interesse no uso de antibióticos no tratamento desta patologia. Um estudo conduzido por Vammen *et al.* (74) mostrou que o tratamento com roxitromicina reduz o ritmo de expansão dos aneurismas. Um estudo realizado com doxiciclina, pelo contrário, não reportou benefício em limitar o crescimento do AAA (75). Pelo que são necessários mais estudos para demonstrar os benefícios do uso de determinados antibióticos e comprovar o benefício do uso crônico deste tipo de terapêutica.

Os pacientes com um diâmetro aórtico  $\geq 5,5$  cm são referenciados para cirurgia baseado na evidência científica que o risco de rotura anual de AAA com 6 cm é superior ao risco de morte pela cirurgia eletiva, na maioria dos centros especializados (76). Os pacientes com risco acrescido de rotura devem ser considerados para cirurgia eletiva com um diâmetro aórtico de 5 cm. Nesse grupo estão incluídos os fumadores, as mulheres e os pacientes com hipertensão arterial ou doença pulmonar crônica. A cirurgia vascular quando indicada deve ser realizada em centros especializados auditados, com uma taxa de mortalidade inferior a 5% e 2% na cirurgia eletiva via aberta e EVAR, respetivamente. Além disso, estes centros devem realizar pelo menos 50 cirurgias eletivas por ano (43).

O EVAR é uma cirurgia minimamente invasiva e baseia-se na inserção de uma endoprótese no interior do aneurisma. A técnica requer que a aorta seja anatomicamente adequada para a fixação da endoprótese ao nível aórtico e ilíaco,

garantindo uma efetiva selagem e exclusão do saco aneurismático da circulação arterial. Esta técnica apresenta algumas vantagens relativamente à cirurgia via aberta, nomeadamente uso de anestesia geral nem sempre necessário, tempo de cirurgia inferior, menor traumatismo, menor dor pós-operatória, tempo de estadia hospitalar pós-operatória inferior, internamento na Unidade de Cuidados Intensivos inferior e menor perda de sangue (77). As taxas de morbilidade e mortalidade pós-operatória a curto prazo são inferiores às observadas para a cirurgia via aberta; com uma taxa de mortalidade a 30 dias inferior a 2% e 5% na cirurgia endovascular e via aberta, respetivamente (77-79). No entanto, não se observam diferenças significativas na morbi/mortalidade entre as duas técnicas em 1 a 2 anos após a intervenção cirúrgica (80). No que refere às desvantagens, o EVAR está associado a risco de fixação ou selagem proximal ou distal inadequada, com subsequente reenchimento do saco aneurismático, endoleak tipo I; preenchimento do saco aneurismático pelas artérias colaterais que se originam do saco, endoleak tipo II; desconexão entre os módulos da prótese ou rotura tecidual, endoleak tipo III; endotensão com crescimento do saco aneurismático, sem demonstração de endoleak, endoleak tipo IV. O endoleak tipo I e III têm sempre indicação para correção cirúrgica, enquanto o tipo II e IV apenas são corrigidos cirurgicamente quando ocorre crescimento de mais de 1 cm do saco aneurismático (81).

A cirurgia via aberta é realizada em pacientes que tenham preferência por esta opção e doentes em que a via endovascular não é opção, porque a aorta é anatomicamente inadequada para a inserção da endoprótese ou quando não é possível seguir os doentes no pós-operatório (43). A cirurgia via aberta está associada a um risco acrescido de desenvolver complicações cardíacas, tais como enfarte do miocárdio e arritmias, insuficiência renal subsequente a hipotensão peri-operatória, embolização e lesão inadvertida do ureter. A insuficiência renal ocorre mais frequentemente na cirurgia de urgência, sendo pouco frequente na cirurgia eletiva. Em alguns doentes pode ocorrer colite isquémica sem sequelas clínicas significativas, mas quando progride para gangrena e peritonite a mortalidade é elevada (82, 83).

### **1.1 Rastreio do Aneurisma da Aorta Abdominal**

O AAA tem uma história natural da doença que favorece o seu rastreio. A prevalência da doença, a existência de um período de latência de anos até à rotura do aneurisma, a existência de uma técnica eficaz, económica e segura para rastrear, o tratamento cirúrgico eletivo associado a baixa taxa de mortalidade e a mortalidade elevada da doença quando não tratada insinuam que a realização de rastreio populacional poderá trazer benefícios de saúde para a população alvo (49, 50). Neste

contexto, a comunidade médica tem realizado vários estudos para avaliar a viabilidade de implementação de programas de rastreio para a deteção precoce do AAA, e assim prevenir eficazmente a rotura do aneurisma em doentes assintomáticos e concludentemente reduzir a taxa de mortalidade.

Os primeiros protocolos experimentais de rastreio de AAA foram implementados no final dos anos 80 e início da década de 90. O primeiro programa de rastreio de AAA foi implementado por Collins e colegas, em 1988, em Oxford (84). Entretanto, quatro grandes ensaios randomizados de rastreio de AAA foram implementados no Reino Unido (Chichester (9) e Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) (6)), na Dinamarca (Viborg) (8) e na Austrália Ocidental (Western Australia) (7).

No Reino Unido foram realizados 2 estudos randomizados (MASS e Chichester) para determinar se o rastreio do AAA teria impacto na taxa de mortalidade e a viabilidade de implementar programas de rastreio populacional da doença. No programa de rastreio implementado em Chichester (9) foram rastreados homens e mulheres entre os 65 e os 80 anos de idade. Os resultados foram mais consistentes no sexo masculino, com um decréscimo de 55% na incidência de rotura do aneurisma nos homens rastreados, comparativamente ao grupo de controlo. Os resultados do estudo demonstraram a longo termo um decréscimo na redução da mortalidade por AAA do décimo (85) para o quinquagésimo ano de estudo (86). No ensaio MASS (6) foram seleccionados 67.800 homens com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos, 27.147 dos quais foram rastreados e diagnosticado AAA em 1333. Os autores observaram que a mortalidade global não reduziu significativamente numa fase inicial do estudo, mas após 13 anos de estudo verificaram um decréscimo de 3% (87). O programa de rastreio demonstrou benefício em termos de mortalidade, evidenciado mais claramente aos 7-10 anos de estudo (88, 89) com uma redução do risco relativo de morte pelo AAA em aproximadamente 50% nos pacientes rastreados. Além disso, o programa MASS demonstrou ser custo-eficaz, o qual ainda melhorou ao longo do tempo (89).

O estudo conduzido em Viborg demonstrou uma prevalência de 4,6% de AAA entre os homens rastreados (8). Tal como nos outros ensaios randomizados ocorreu um decréscimo na mortalidade por AAA com a introdução do programa (90), nomeadamente um decréscimo na mortalidade por AAA de 73% ao décimo ano de estudo (91). Segundo o estudo, o rastreio de AAA em homens de idade avançada é economicamente viável, com custo-eficácia a longo termo (92).

No ensaio implementado na Austrália Ocidental a prevalência foi superior à observada nos restantes estudos, com a deteção de AAA em 7,2% dos rastreados (7). Os resultados do estudo revelaram que o rastreio populacional de homens entre os 65-83 anos não parece ser efetivo, possivelmente por uma elevada deteção incidental de AAA.



A meta-análise dos dados publicados nestes 4 ensaios comprovou um decréscimo significativo na mortalidade por AAA em homens com mais de 65 anos, com um *odds ratio* de 0,6 (93). O rastreio em regiões com uma prevalência de 4% ou mais reduz a mortalidade por AAA para quase metade nos pacientes rastreados, sobretudo por redução da incidência de rotura do aneurisma (43). No que refere ao sexo feminino, não existe evidência científica suficiente que demonstre o benefício do seu rastreio (93).

Decorrente dos resultados promissores obtidos nestes estudos atualmente estão implementados programas de rastreio populacional de AAA em homens de 65 anos no Reino Unido (94) e na Suécia (95). Estes programas observaram um declínio na prevalência da doença para menos de 2%, refletindo alterações na epidemiologia, possivelmente por redução nos hábitos tabágicos nestes países nos últimos 30 anos e melhoria do controlo do risco cardiovascular (95, 96). O programa de rastreio do Reino Unido parece ser economicamente viável até uma prevalência de 0,35% (97). O rastreio na Suécia continua a ser custo-eficaz mesmo perante as circunstâncias atuais de epidemiologia (95, 98). No entanto, estas modificações na epidemiologia dos AAA poderão vir a reduzir o custo-eficácia destes programas de rastreio futuramente.

Nos EUA, em 2007 foi iniciado um programa de rastreio pela Medicare, contemplando beneficiários, fumadores do sexo masculino entre os 65 e os 75 anos e homens e mulheres com história familiar de AAA (99). O programa teve um impacto modesto, sem alteração significativa na rotura de AAA ou na mortalidade global (100).

Nos aneurismas com diâmetro aórtico 3-5,5 cm é realizada vigilância regular através de ecografia abdominal. No entanto, ainda não existe consenso sobre o intervalo de vigilância a implementar no seguimento desses pacientes e dos benefícios em saúde. No que refere ao diâmetro aórtico indicado para intervenção cirúrgica existe maior coerência, com indicação para cirurgia de aneurismas com 5,5 cm ou mais de diâmetro aórtico (43, 101, 102). No estudo UKSAT a realização de cirurgia aberta eletiva ou apenas protocolo de vigilância em pacientes com aneurismas entre os 4 e os 5,5 cm de diâmetro não demonstrou diferenças na mortalidade até 12 anos de seguimento (66, 103). O estudo ADAM, por sua vez, demonstrou maior segurança e benefício na vigilância de aneurismas entre os 4 e os 5,5 cm de diâmetro do que a intervenção cirúrgica (104).

Apesar do rastreio de AAA parecer estar associado a benefícios de saúde, este poderá também estar associado a potenciais efeitos negativos na qualidade de vida dos pacientes rastreados. Alguns estudos indicam que o diagnóstico de AAA poderá causar ansiedade e *stress* psicológico em alguns dos pacientes diagnosticados com AAA (6, 105).

## **1.2 Objetivos da tese**

A maioria dos programas de rastreio de AAA em homens com 65 anos ou mais, por ecografia abdominal, têm evidenciado benefícios de saúde, com uma redução significativa na incidência de aneurismas rotos e na mortalidade por AAA. Ademais, estes programas são custo-efetivos indicando que a implementação de programas populacionais é viável. No entanto, o decréscimo na prevalência dos AAA ocorrido nesta última década poderá ter implicações futuras na viabilidade do rastreio populacional do AAA.

No que refere à população a rastrear é necessário maior evidência científica para determinar se o rastreio de AAA deve limitar-se a homens com risco elevado (fumadores e/ou história familiar de AAA), incluir todos os indivíduos do sexo masculino com mais de 65 anos ou ainda abranger mulheres com risco elevado de AAA.

As ectasias aórticas (diâmetro aórtico de 25 a 29 milímetros (mm)) estão associadas a um risco acrescido de progressão para AAA, mas existe dúvidas quanto ao benefício e viabilidade de protocolo de vigilância das mesmas. No que refere aos pequenos aneurismas, ainda não existe consenso quanto aos intervalos de vigilância a aplicar a este grupo de doentes.

O modo de medição do diâmetro aórtico tem diferido entre os programas de rastreio, o qual está associado a diferenças nas dimensões medidas e na reprodutibilidade da técnica.

O AAA é uma doença potencialmente fatal quando complica, sem sinais de alerta até à rotura do aneurisma pelo que o seu diagnóstico poderá gerar ansiedade nos pacientes, sendo por isso importante investigar as consequências psicossociais do diagnóstico da doença.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi efetuar uma análise crítica dos resultados de programas de rastreio populacional de AAA desenvolvidos e o seu impacto na mortalidade da população alvo. Na presente revisão bibliográfica pretendeu-se ainda analisar a viabilidade do programa de rastreio no contexto atual da doença.

## **2. Material e Métodos**

O trabalho consiste numa revisão bibliográfica dos artigos científicos publicados em inglês, nas bases de dados eletrónicas: MEDLINE/PubMed, Web of Science e Cochrane. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2017. As palavras-chave utilizadas foram: “abdominal aortic aneurysm” AND “screening”.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida de acordo com as diretrizes do Standard Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (106). Da pesquisa realizada resultaram 1225 referências. Numa primeira fase foram excluídos os artigos em duplicado. Em seguida, o título e resumo dos artigos encontrados foram analisados e excluídos os artigos fora do âmbito desta tese, nomeadamente, os artigos de revisão, os artigos de opinião, os artigos de rastreio oportunista de AAA e os artigos documentando apenas a prevalência dos AAA no grupo em estudo. No final, foram selecionados 66 artigos para a elaboração da secção do desenvolvimento. Um fluxograma de PRISMA do processo de seleção dos artigos científicos a analisar neste trabalho está representado na figura 2.

Inserir Figura 2 aqui, por favor

Adicionalmente, foi conduzida uma pesquisa em português relativa à realidade portuguesa sobre esta temática, designadamente programas de rastreio de AAA realizados no país.

### **3. Desenvolvimento**

O AAA é assintomático numa fase inicial e apenas quando atinge um diâmetro aórtico considerável é que complica e se manifesta. A sua rotura é uma emergência médica e está associada a uma taxa de mortalidade elevada (80-90%) (49, 50).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define 10 critérios (tabela III) para avaliar a potencialidade de rastreio de determinada patologia (107). No caso particular dos AAA, a maioria desses critérios são preenchidos, o que sugere aptitude para o rastreio populacional de homens com 65 anos de idade. Neste sentido, a comunidade médica tem promovido o desenvolvimento e implementação de medidas de prevenção de saúde baseadas na identificação precoce e intervenção eletiva do AAA. No final dos anos 80's, início da década de 90 surgiram os primeiros estudos de larga escala para determinar a viabilidade e benefício da implementação de programas de rastreio de AAA. Os resultados mais recentes destes estudos serão abordados em seguida.

Inserir Tabela III aqui, por favor

#### **3.1 Ensaaios randomizados**

Os principais ensaios randomizados de rastreio de AAA foram implementados no Reino Unido (Chichester, MASS), na Dinamarca (Viborg) e na Austrália (Western Australia) para rastrear homens com 65 anos ou mais. O ensaio Chichester foi o único estudo a incluir mulheres. Em todos os ensaios o rastreio foi realizado através de uma única ultrassonografia abdominal. Na tabela IV estão descritas as condições de implementação de cada ensaio.

Inserir Tabela IV aqui, por favor

##### **3.1.1 Chichester**

O ensaio decorrido em Chichester começou em 1984 como um estudo piloto e em 1988-89 passou a um estudo de rastreio populacional randomizado (9). No estudo foram incluídas 15.775 pessoas entre os 65 e os 80 anos de idade, das quais 6433 eram homens e 9342 eram mulheres. As pessoas selecionadas foram aleatoriamente divididas em grupo de rastreio e grupo de controlo. A prevalência de AAA foi superior nos homens (7,6%) do que nas mulheres (1,3%) e aumentou com a idade, 5,9% e 9,2% aos 65 e 80 anos, respetivamente. Os aneurismas com 3 a 4,4 cm de diâmetro foram vigiados anualmente e os aneurismas com diâmetro aórtico entre os 4,5 e os 5,9 cm foram reavaliados trimestral. A cirurgia eletiva foi realizada nos indivíduos aptos para

intervenção cirúrgica e com um AAA de pelo menos 6 cm de diâmetro, com um ritmo de crescimento superior a 1 cm ao ano ou desenvolvimento de sintomas.

No sexo masculino, o rastreio e tratamento dos AAA resultou no decréscimo na incidência de aneurismas rotos. O grupo convidado, que incluía convidados que não compareceram para ecografia e inaptos para cirurgia, evidenciou uma redução de 55% na incidência de rotura do aneurisma e uma redução na morte por rotura ao quinto ano de estudo de 42% (9). No entanto, a longo termo verificou-se uma diminuição nos benefícios do programa, com uma redução na mortalidade por AAA a 10 anos de 21% (85) e apenas 11% a 15 anos (86). O número considerável de cirurgias eletivas na população não rastreada, diagnosticada incidentalmente, poderá ter sido um dos fatores contribuidores para a diluição dos benefícios do programa de rastreio. O aumento da incidência de rotura de AAA e do número mortes relacionados com AAA após 10 anos de estudo poderá também ter contribuído para este facto (85). Segundo os autores apenas metade das mortes por AAA no grupo rastreado poderiam ser prevenidas. O programa demonstrou-se benéfico até ao final dos 15 anos de estudo.

Chichester foi o único ensaio randomizado a rastrear mulheres. Considerando a baixa prevalência de AAA combinado com a baixa incidência de rotura dos aneurismas aos 75 anos, o rastreio em mulheres não teve impacto significativo na história natural da doença (9). De facto, mesmo 10 anos após o início do estudo a incidência de rotura de AAA manteve-se semelhante entre o grupo de controlo e de rastreio (108).

### **3.1.2 MASS**

O segundo ensaio randomizado realizado no Reino Unido, designado MASS, iniciou-se em 1997-1999 e teve um período de seguimento de 13 anos. Para o estudo foram seleccionados 67.800 homens com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos pertencentes às cidades de Oxford, Portsmouth, Winchester e Southampton (6). O ensaio teve a maior taxa de comparência entre os 4 ensaios randomizados, com uma participação de 80,2%. Dos 27.147 participantes rastreados, 1333 tinham um diâmetro aórtico  $\geq 3$  cm, o que corresponde a uma prevalência de AAA de 4,9%. Dos AAA diagnosticados 71% eram pequenos aneurismas (3 a 4,4 cm de diâmetro aórtico), 17% aneurismas entre os 4,5 e os 5,4 cm de diâmetro e 12% com indicação cirúrgica ( $\geq 5,5$  cm de diâmetro). Os participantes com diâmetro aórtico entre os 3 e os 4,4 cm foram vigiados anualmente, enquanto os participantes com aneurismas entre os 4,4 e os 5,4 cm de diâmetro foram vigiados trimestralmente. Os aneurismas sintomáticos, com um ritmo de crescimento superior a 1 cm ou com diâmetro aórtico superior a 5,5 cm tinham indicação para cirurgia.

Ao longo dos 13 anos de estudo, verificaram-se 224 mortes por AAA no grupo convidado e 381 mortes no grupo de controlo (87). A diferença no número de mortes por AAA entre o grupo rastreado e o grupo de controlo começou a ser evidente no primeiro ano do estudo (6), demonstrando precocemente benefícios da implementação do programa, nomeadamente redução na mortalidade por AAA. A redução no número de mortes relacionadas com AAA foi estimada em 42% aos 4 anos (6), 47% aos 7 anos (88), 48% aos 10 anos (89) e 42% aos 13 anos (87). A redução no risco relativo foi de apenas 20% entre o décimo e o décimo terceiro ano de estudo. Este decréscimo no risco relativo observado após 10 anos de rastreio deveu-se à ocorrência de rotura de AAA em participantes inicialmente rastreados com um diâmetro aórtico inferior a 3 cm, sendo que metade dessas roturas ocorreram em participantes com diâmetro aórtico inicial entre os 2,5 e os 2,9 cm. O número de homens necessário rastrear para evitar 1 morte foi estimado em 216 (87). No que refere à mortalidade global, inicialmente não verificaram impacto na mortalidade por todas causas (6), no entanto, no final do estudo os autores advogaram uma redução de 3% na mortalidade por todas as causas (87).

Nos 13 anos de estudo realizou-se o dobro de cirurgias eletivas no grupo convidado comparativamente ao grupo controlo, e metade das cirurgias de emergência. A mortalidade a 30 dias foi de 4,2% e 34,1% para a cirurgia eletiva e cirurgia de emergência, respetivamente (87).

Os autores analisaram a viabilidade económica do programa e comprovaram o seu custo-eficácia no rastreio de homens com 65 a 74 anos. Ademais, o custo-eficácia melhorou com o tempo, com um custo por ano de vida ganho estimado em £41.000 ao 4º ano de estudo, £14.000 no 7º ano e £7.600 após 10 anos de ensaio (88, 89). Ao 7º ano de estudo o valor era inferior a £25.000 por ano de vida ganho, valor de referência segundo o NICE (National Institute for Clinical Excellence) como aceitável para a realização de intervenções na saúde no Reino Unido (92).

### **3.1.3 Viborg**

O ensaio randomizado realizado na Dinamarca, no município de Viborg, começou em 1994 e incluiu 13.500 homens com 65 a 73 anos de idade (8). A prevalência de aneurismas no estudo foi de 4,2%. Os aneurismas com 3 a 4,4 cm de diâmetro foram examinados anualmente e os aneurismas entre os 4,5 e os 4,9 cm de diâmetro foram vigiados de 6 em 6 meses. Neste estudo, os aneurismas com 5 cm de diâmetro aórtico foram indicados para cirurgia.

Os resultados demonstraram uma redução significativa na mortalidade por AAA, com uma redução de 67% após 52 meses de estudo (90), 73% aos 10 anos (91) e 66%

aos 14 anos. Tal como no ensaio MASS, o programa de rastreio Viborg originou uma redução na mortalidade global, neste caso de 2% (109).

O programa de rastreio demonstrou-se igualmente custo-efetivo, com um valor limite inferior ao estipulado de 5.000€ por ano ajustado à qualidade de vida (109).

O grupo de trabalho avaliou ainda se o rastreio de AAA poderia ser restringido a grupos de alto risco. O rastreio de homens de alto risco diagnosticaria 46,1% dos aneurismas e exigiria 72,9% menos rastreios. O número de rastreios diminuiria drasticamente, no entanto, o rastreio restrito ao grupo de alto risco iria prevenir menos de metade das mortes relacionadas com AAA. Por isso, restringir o rastreio a apenas grupos de alto risco não parece recomendável (110).

### **3.1.4 Western Australia**

Na Austrália Ocidental foi também implementado um ensaio randomizado que iniciou-se em 1996 (7). Para o estudo foram seleccionados 41.000 homens residentes em Perth, com idades compreendidas entre os 65 e os 83 anos de idade. A prevalência de AAA aumentou com a idade, com uma prevalência de 4,8% nos pacientes entre os 65 e os 69 anos e 10,8% para idade superior, correspondendo a uma média de 7,2%. Dos 875 participantes diagnosticados com AAA, 699 (80%) apresentaram um diâmetro aórtico entre os 3 e os 4,4 cm, 115 (13%) entre os 4,5 e os 5,4 cm e 61 (7%)  $\geq 5,5$  cm. Ao longo dos 13 anos de programa, observou-se um aumento no número de cirurgias eletivas e uma redução no número de roturas de aneurisma no grupo convidado comparativamente ao grupo de controlo (111).

Ao longo do estudo ocorreram 90 mortes por AAA no grupo convidado (taxa de mortalidade de 47,86 por 100.000 pessoas por ano) e 98 no grupo de controlo (taxa de mortalidade 52,53 por 100.000 pessoas por ano), o que indica uma indiferença na mortalidade por AAA entre os 2 grupos. Os resultados demonstraram que o programa foi mais benéfico nos participantes com idades entre os 65 e os 75 anos, com uma redução na mortalidade por AAA de 8% nos participantes dessa faixa etária.

Em oposição ao observado nos restantes ensaios randomizados, o programa de rastreio realizado na Austrália Ocidental não foi eficaz a reduzir a mortalidade relacionada com AAA. Vários fatores poderão ter contribuído para esta contrariedade, nomeadamente:

- Faixa etária, com participantes até aos 83 anos de idade;
- Taxa de comparência inferior a outros ensaios randomizados;
- Reduzido número de aneurismas com indicação cirúrgica, embora apresente uma elevada prevalência da doença;
- Inclusão de participantes no programa não elegíveis para rastreio e/ou tratamento;

- Grupo convidado incluía um elevado número indivíduos convidados para rastreio mas que não compareceram e que durante o estudo morreram por complicações associadas ao AAA;

- Elevada percentagem de diagnósticos incidentais e subsequente tratamento eletivo de sucesso de doentes com AAA no grupo de controlo, contribuindo para uma baixa taxa de mortalidade por AAA nesse grupo (7, 111).

O número de rastreios necessários para prevenir uma morte por AAA a 5 anos foi estimado em 4784 para homens com idades compreendidas entre os 64 e os 83 anos; e, 3290 para homens com 65 a 74 anos de idade (111). Os resultados deste ensaio randomizado foram os menos promissores dentre os 4 estudos, com uma redução na mortalidade por AAA inferior à observada nos outros estudos, bem como a necessidade de um número muito superior de rastreios para prevenir uma morte.

### **3.1.5 VIVA**

Em Viborg em continuação do ensaio inicialmente desenvolvido para o rastreio de AAA, o departamento de Cirurgia Vascular do Hospital de Viborg prosseguiu com um ensaio randomizado para o rastreio combinado de AAA, tensão arterial e doença arterial periférica. O Viborg vascular (VIVA) iniciou-se em Outubro de 2008 e os ensaios iniciais terminaram em Janeiro de 2011. Para o estudo foram selecionados cerca de 50.000 dinamarqueses do sexo masculino com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos (112). Os critérios de diagnóstico do estudo consistiram numa pressão tornozelo:braço inferior a 0,9 ou superior a 1,4 para a designação de doença arterial periférica; tensão arterial superior a 160/100 mmHg para hipertensão arterial; e, diâmetro aórtico  $\geq 3$  cm para denominação de AAA. Dos 18749 homens que participaram no programa, 3,3% apresentaram AAA, 10,9% doença arterial periférica e 10,5% hipertensão arterial (113). Dos AAA diagnosticados no estudo, 77,2% eram pequenos aneurismas (3-4,4 cm de diâmetro), 12,9% aneurismas entre os 4,5 e os 5,4 cm de diâmetro e 9,9% aneurismas com diâmetro aórtico superior a 5,4 cm.

Após 5 anos de ensaio, os resultados demonstraram uma redução na mortalidade global de 7% no grupo rastreado (114). Os autores estimaram que seria necessário convidar 169 homens para salvar uma vida. Os dados deste trabalho sugerem que o programa poderá providenciar ganhos em saúde superiores aos programas de rastreio de cancro. O programa parece ser efetivo como estratégia de prevenção do risco vascular, fornecendo indicadores positivos para uma potencial implementação de programas populacionais de rastreio vascular.



### 3.1.6 Meta-análise dos 4 ensaios randomizados

A análise estatística conjunta dos 4 ensaios randomizados foi realizada por 3 grupos de trabalho e os resultados estão resumidos na tabela V.

Inserir Tabela V aqui, por favor

A revisão realizada em 2007 por Cosford e coautores (93), publicado na Cochrane, comparou os dados publicados pelos 4 estudos até à data, e evidenciou uma redução estatisticamente significativa na morte por AAA, com um *odds ratio* de 0,6. A análise estatística demonstrou ainda uma redução insignificante na mortalidade global (*odds ratio* 0,95). Isto pode estar relacionado com facto da mortalidade por AAA corresponder a apenas 1-2% das causas de morte em homens com mais de 65 anos.

Lindholt e Norman (115) realizaram uma meta-análise do efeito dos ensaios randomizados na mortalidade a médio (3,5-5 anos) e a longo prazo (7-15 anos). Os resultados foram similares aos observados no artigo da Cochrane, com a análise a médio e a longo termo a demonstrar uma redução significativa na mortalidade associada a AAA (*odds ratio* 0,56/0,47), no número de cirurgias de emergência (*odds ratio* 0,55/0,48) e um aumento significativo no número de cirurgias eletivas (*odds ratio* 3,27/2,81). A meta-análise estabeleceu uma redução na mortalidade global, ainda que pouco significativa (*odds ratio* 0,94).

Takagi e colaboradores elaboraram três meta-análises também baseadas nos dados dos 4 ensaios randomizados (116-118). Todas as meta-análises foram unânimes em demonstrar uma redução significativa na mortalidade relacionada com AAA. O rastreio populacional de AAA parece reduzir a mortalidade por AAA em 4 por 1.000 homens com mais de 65 anos comparado com grupo controlo. Assim sendo, seria necessário rastrear 238 homens com mais de 65 anos para salvar uma vida (117). Isto sugere um benefício superior ao estabelecido em programas de rastreio implementados, como o cancro da mama (0,7 por 1000; 1339 rastreios) (119), o cancro colo-rectal (1,5 por 1000; 671 rastreios) (120) ou o cancro da próstata (0,71 por 1000; 1410 rastreios) (121) (tabela VI). Além disso, a mortalidade global diminui considerando os resultados mais recentes dos ensaios randomizados (116).

Inserir Tabela VI aqui, por favor

### 3.2 Ensaios não randomizados

No Reino Unido foram realizados alguns programas de rastreio de AAA para além dos ensaios randomizados, Chichester e MASS. Em Gloucestershire foi implementado

um programa de rastreio de AAA em homens com 65 anos de idade no início da década de 90 (122). Foram convidados 61.982 homens, dos quais 52.690 participaram no rastreio. No estudo, 2412 (4,57%) tinham um diâmetro aórtico entre 2,6 e 5,4 cm e 148 (0,28%) diâmetro superior a 5,4 cm.

Ao longo de 10 anos de programa, 40% dos aneurismas com diâmetro aórtico entre os 3 e os 3,9 cm e 70% dos aneurismas entre os 4 e os 5,4 cm progrediram para um diâmetro superior a 5,4 cm, passando a ter indicação para cirurgia. Dos participantes com um diâmetro aórtico inicial entre os 2,6 e os 2,9 cm, 34% progrediram para AAA com mais de 4 cm de diâmetro ao longo de 10 anos de seguimento e 10% requereram cirurgia eletiva. O número de AAA rotos tratados anualmente diminuiu durante o estudo. Além disso, a média do diâmetro aórtico diminuiu ao longo dos 20 anos do programa de rastreio.

Na Escócia foram rastreados cerca de 8146 homens com idades compreendidas entre os 65 e os 74 anos, pertencentes à região de Highland e Western Isles (123). O programa decorreu entre 2001 e 2004 e teve um período médio de seguimento de 7,4 anos. A prevalência de AAA no estudo foi de 5,1% e as ectasias aórticas (2,5-2,9 cm de diâmetro) foram detetadas em 8,2% dos rastreados. A mortalidade ao longo do programa foi inferior ao observado noutros estudos, com apenas 11 mortes por AAA em 7 anos de estudo, representando 0,14% da coorte e 1,7% de toda as causas de mortes. As ectasias aórticas não foram vigiadas neste estudo, no entanto, 4,5% dos indivíduos com ectasias aórticas foram posteriormente diagnosticados a nível hospitalar com aneurismas, sugerindo interesse em rastrear este grupo de indivíduos.

Em Dublin, Irlanda, o Departamento de Medicina Preventiva do Blackrock Clinic avaliou o risco cardiovascular de 481 homens com mais de 60 anos (124). No programa decorrido entre 2003 e 2006 para além do estudo imagiológico da aorta, foram realizados questionários de saúde, medições antropométricas e avaliação da tensão arterial, dos níveis de lípidos e de glucose. Dentre os indivíduos rastreados, 23 (4,8%) apresentaram AAA. Ao contrário do expectável o risco cardiovascular a 10 anos foi similar entre a população sem AAA (6,89 e 6,74 no SCORE e Framingham, respetivamente) e os participantes com AAA (7,78 e 7,04, respetivamente). O custo médio por indivíduo rastreado foi de £99,87 (151,07€), com um custo adicional do rastreio dos outros parâmetros para além do AAA de 2,5%. O programa demonstrou-se custo-eficaz, sugerindo benefício na incorporação de uma avaliação do risco cardiovascular completo nos programas de rastreio de AAA. Isto vai de encontro com o observado no estudo randomizado VIVA, sugerindo uma mais-valia em saúde se implementados programas de rastreio cardiovascular mais completos, em especial em regiões com uma baixa

prevalência de AAA, mas são necessários mais estudos para demonstrar esses benefícios.

### **3.3 Orientações europeias, americanas e canadianas relativamente ao rastreio de AAA**

Com base no conhecimento atual sobre AAA e dos potenciais benefícios do seu rastreio em populações alvo, entidades especializadas em Cirurgia Vascular têm redigido diretrizes neste âmbito.

A Sociedade Europeia de Cirurgia Vascular (ESVS) publicou em 2011 orientações sobre a prática clínica de AAA (43). A ESVS refere que os homens de 65 anos devem ser rastreados. O rastreio poderá ser realizado numa idade mais jovem se houver um risco elevado de desenvolver AAA e a reavaliação imagiológica deve limitar-se aos indivíduos rastreados em idade jovem ou com alto risco de desenvolver AAA. O rastreio de homens e mulheres com história familiar de AAA parece recomendável. No que refere às mulheres de baixo risco não está indicado o rastreio. A diretriz levanta dúvidas quanto à necessidade de rastrear mulheres com historial tabágico. O rastreio de asiáticos não está indicado, pois não parece ser custo-eficaz. O rastreio oportunístico de AAA deve ser considerado em indivíduos com doença arterial periférica, uma vez que a incidência de AAA é elevada neste grupo. Os aneurismas com diâmetro aórtico entre os 3 e os 5,5 cm devem ser vigiados, no entanto, nenhum intervalo de vigilância está especificado nas orientações, referindo apenas que a vigilância deve ser menor quanto maior o diâmetro aórtico do aneurisma.

A US Preventive Service Task Force (USPSTF) (101) publicou em 2014 orientações quanto ao rastreio de AAA, recomendando um rastreio único por ultrassonografia de homens com 65 a 75 anos com historial de tabaco, isto é, consumo de pelo menos 100 cigarros, e alguns casos selecionados de homens não fumadores. O rastreio de mulheres não está recomendado, incluindo as mulheres com hábitos tabágicos. A American College of Preventive Medicine fez recomendações semelhantes, sugerindo o rastreio único de homens com 65 a 75 anos com historial tabágico (125).

A Canadian Society for Vascular Surgery recomenda o desenvolvimento de um programa populacional de rastreio de AAA, por ultrassonografia, de todos os homens com 65 a 75 anos de idade e ainda pessoas com alto risco de desenvolver AAA, incluindo mulheres com 65 anos de alto risco, com historial tabágico, doença cardiovascular ou história familiar de AAA; e, homens com menos de 65 anos com história familiar de AAA (126). Recentemente, a Canadian Task Force on Preventive Health Care reforçou a indicação para rastreio único de homens entre os 65 e os 80 anos (127). Por sua vez, os homens com mais de 80 anos e as mulheres não são visados para rastreio.

### **3.4 Programas nacionais de rastreio de AAA**

Decorrente dos resultados promissores obtidos nos ensaios randomizados Chichester e MASS e outros estudos conjuntamente com as recomendações da ESVS foi implementado no Reino Unido um programa de rastreio populacional de AAA em homens com 65 anos de idade. A implementação do programa iniciou-se em 2009, em algumas localidades de Inglaterra e atualmente já abrange todo o Reino Unido. Um ano após o início do National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program (NAAASP) tinham sido rastreados 4216 homens, 4054 convidados para o rastreio e 162 participantes que auto-referenciaram-se (128). O programa revelou uma prevalência de AAA de apenas 1,7%, correspondendo 1,5% a aneurismas com diâmetro entre os 3 e os 5,4 cm, e 0,1% a aneurismas com um diâmetro aórtico  $\geq 5,5$  cm. Este decréscimo na prevalência comparativamente a estudos anteriores conduzidos no Reino Unido poderão estar relacionados com alterações na dieta e no estilo de vida, diminuição dos hábitos tabágicos e aplicação de tratamentos preventivos para a hipertensão arterial e dislipidémia (94). Os AAA foram detetados em maior número nos participantes que se auto-referenciaram do que nos convidados. Esta diferença poderá estar relacionada com o facto dos participantes que auto-referenciaram-se terem uma idade superior.

Três anos após o início do programa mais de 15 mil ingleses tinham sido rastreados, com uma participação no programa de 80% (94). A prevalência manteve-se idêntica à observada na fase inicial do programa, com 1,57% dos rastreados a apresentarem um diâmetro aórtico  $\geq 3$  cm e diminuiu para 1,09% aos 7 anos de estudo (96). Em 2016, a linha dos 700.000 rastreios foi ultrapassada e 1000 homens com AAA já tinham sido submetidos a cirurgia eletiva.

No que refere à raça verificou-se uma maior prevalência em homens caucasianos (1,35%), seguido da raça negra (0,65%) e foi menos prevalente nos asiáticos (0,23%) e não detetado em chineses. O número de rastreios necessários para identificação de um aneurisma foi de 78, 154 e 431, respetivamente (129).

A análise estatística através de modelo de Markov demonstrou que o NAAASP é custo-eficaz mesmo com o aumento dos custos do programa e da baixa prevalência do AAA. Os autores estimaram um custo-eficácia a longo-termo de £5758 por ano de vida ganho, valor bem abaixo do limite estabelecido pelo NICE como aceitável; e, £7370 por anos ajustados à qualidade de vida a 30 anos (97).

Além do Reino Unido, também na Suécia foi implementado um programa de rastreio nacional de AAA. Um estudo prévio com 5924 suecos de alto risco evidenciou uma prevalência de 3,1%. O estudo evidenciou custo-eficácia, dando indicações positivas para um programa de rastreio de AAA, pelo menos em pacientes de alto risco (130). O

programa nacional foi introduzido gradualmente na Suécia em 2006 e atingiu cobertura nacional em 2015 (95). Ao longo de 8 anos de programa mais de 250 mil homens com 65 anos ou mais foram rastreados. A prevalência de AAA foi de 1,5%, metade do observado no estudo realizado anteriormente por Wanhainen com pacientes suecos de alto risco. O programa nacional demonstrou uma redução significativa na mortalidade por AAA, correspondente a uma redução de 4% por ano de rastreio. O número necessário rastrear para prevenir uma morte foi de 667. Com uma população de 9,5 milhões de suecos foi estimada a prevenção de 90 mortes prematuras por AAA anualmente e um ganho de 577 anos ajustado à qualidade de vida.

Nos EUA, a Veterans Affairs iniciou em 2007 um programa de rastreio de AAA em veteranos do sexo masculino entre os 65 e os 75 anos, que fumaram pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e mulheres com 50 anos ou mais com história familiar de AAA. Dos 9751 pacientes rastreados, 698 foram diagnosticados com AAA, o que corresponde a uma prevalência de 7,1%. Em simultâneo a Medicare começou a rastrear beneficiários do sexo masculino com historial tabágico e homens e mulheres com história familiar de AAA (131). O programa teve uma baixa aplicação, com rastreio de apenas 1-3% dos utentes elegíveis (100, 131). Os dados do Screening Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently Act (SAAAVE) entre 2003 e 2009 mostraram que o impacto do programa foi modesto, sem alterações significativas na taxa de reparação de AAA, sua rotura ou na mortalidade global (100).

### **3.5 Países planeando a implementação de programa nacional de rastreio de AAA**

Vários estudos têm sido efetuados para determinar a executabilidade e o custo-eficácia da implementação de programas de rastreio de AAA em diferentes países.

Um estudo piloto realizado na Suíça avaliou a viabilidade, aceitabilidade e custos de um programa de rastreio de AAA em homens entre os 65 e os 80 anos na região de Canton Ticino (132). A prevalência de aneurismas neste estudo foi de 4,2%, valor semelhante ao obtido nos ensaios randomizados e muito superior ao observado nos programas nacionais. O custo médio de rastreio por participante e por diagnóstico de AAA foi de CHF 88 (74,91€) e CHF 2114,5 (1764,89€), respetivamente. O número de pacientes necessário rastrear para detetar um AAA foi de 24. A amostra do estudo é pequena, 1385 participantes, limitando projeções sobre a viabilidade de um programa de rastreio populacional de larga escala. No entanto, considerando a prevalência de AAA na população estudada e os custos de rastreio parece exequível a implementação de um programa de rastreio no país.

Entre setembro de 2010 e novembro de 2013, 1555 pessoas foram rastreadas em Como, Itália (133), com uma prevalência de aneurismas de 1,4%, sendo mais prevalente no sexo masculino (2,5% em homens e 0,4% em mulheres). A análise estatística com recurso ao modelo de Markov demonstrou a viabilidade económica de implementar um programa de rastreio de AAA em Itália (134). Modelos estatísticos foram também aplicados para avaliar a viabilidade económica de implementar programas nacionais de rastreio de AAA na Holanda, na Noruega (135) e na Dinamarca (136), e os dados desses estudos serão discutidos com detalhe na secção 3.11.

### **3.6 Realidade portuguesa**

Em Portugal foi realizado um rastreio probabilístico de AAA, não sistemático, designado “Aorta não avisa”. O projeto promovido pela Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular (SPACV) iniciou-se em junho de 2011 e percorreu todas as capitais de distrito do continente e ilhas. No decorrer do projeto foram realizadas 1822 ecografias abdominais, com uma prevalência de AAA estimada em 2,2% na população com mais de 60 anos. Este valor subiu para 3,94% em homens com mais de 65 anos (137). Este valor de prevalência é semelhante ao observado na população europeia. Segundo dados de Sousa, P. e Fernandes e Fernandes, J. o diagnóstico incidental de AAA em Portugal é baixo, com menos de 500 AAA não rotos a serem diagnosticados em 2014 (figura 3) (137, 138). Este poderá ser um dos fatores contribuintes para a reduzida taxa de tratamento da doença no país.

Inserir Figura 3 aqui, por favor

O projeto “Aorta é Vida” realizado na região do grande Porto em 2012, rastreou 1081 pessoas, 575 das quais do sexo feminino e 506 do sexo masculino. Sete dos 8 AAA detetados foram identificados em homens com mais de 65 anos, que corresponde a uma prevalência de AAA de 2,32% neste grupo. A prevalência aumentou para 3,73% em homens com historial tabágico. Alguns participantes apresentavam fatores de risco associados ao desenvolvimento de AAA, nomeadamente 34,2% fumadores, 55% dislipidémia e 50% hipertensão arterial (139).

Em 2016, Castro-Ferreira, R. e colaboradores realizaram um programa de rastreio sistemático de AAA na USF Valongo. Para o projeto piloto foram convidados todos os homens com 65 anos ou mais pertencentes à USF, com uma adesão significativa, tendo participando mais de 80% dos convidados. Cada participante realizou uma ecografia abdominal e preencheu um questionário que avaliava vários fatores de risco

cardiovascular. A prevalência de AAA foi de 2,1%, valor inferior ao observado nos outros projetos (140, 141).

### **3.7 Rastreio de AAA no sexo feminino**

A maioria dos programas de rastreio de AAA não inclui mulheres no seu estudo. Por exemplo, de entre os ensaios randomizados apenas o Chichester incluiu mulheres no programa. A baixa prevalência de aneurismas, a rotura dos aneurismas numa idade mais avançada e a manutenção de incidência de rotura dos aneurismas similar ao grupo de controlo ao longo do ensaio traduziu-se num benefício limitado de rastreio das mulheres nesse estudo (108).

As mulheres começaram a fumar 2 a 3 décadas mais tarde do que os homens, pelo que a prevalência de doenças relacionadas com o consumo prolongado de tabaco poderá estar atualmente em crescimento (142). Ademais, a esperança média de vida nas mulheres tem aumentado, o que favorece um aumento na prevalência e na rotura dos aneurismas neste grupo.

O programa de rastreio vascular patrocinado pela Stroke and Aneurysm Vascular Evaluation (SAVE) (143) que decorreu entre 2004 e 2006 em alguns estados dos EUA revelou uma prevalência de AAA de 0,6% na população feminina. A prevalência aumentou para 1% em fumadoras. Tal como observado nos homens, a prevalência aumentou com a idade, de 1,4% em mulheres com 75 anos para 2,7% em mulheres com mais de 85 anos. A análise estatística revelou uma associação de AAA com a idade, a história tabágica e a doença cardiovascular. Por sua vez, a raça, a história familiar, a hipertensão arterial e a diabetes mellitus não se associaram a AAA nas mulheres.

Todas as mulheres de 70 anos da região de Uppsala e Dalarna, na Suécia, foram convidadas para rastreio gratuito de AAA entre 2007 e 2009 (144). A prevalência de AAA foi de 0,4%, valor semelhante ao observado no estudo realizado nos EUA. O ritmo de dilatação da aorta parece ser considerável no sexo feminino, uma vez que metade dos casos com um diâmetro entre os 2,5 e os 2,9 cm progrediram para AAA em 5 anos (145).

Uma meta-análise de 8 estudos, englobando 1.537.633 mulheres, refere heterogeneidade na prevalência de AAA nas mulheres. A prevalência é habitualmente superior a 1% em mulheres com mais de 70 anos ou com historial tabágico (146). Uma análise estatística realizada por Wanhainen e colaboradores estimou que o rastreio de AAA em mulheres com 65 anos de idade deverá ser custo-eficaz para uma prevalência superior 1,1% (147). Assim sendo, o rastreio de mulheres, pelo menos com historial tabágico, parece viável economicamente. No entanto, são necessários estudos adicionais para avaliar os benefícios de saúde do rastreio de AAA desta população em específico.

### **3.8 Intervalo de vigilância de aneurismas**

Os AAA com diâmetro aórtico de 3 a 5,5 cm têm um risco de rotura negligenciável, pelo que não está recomendado a intervenção cirúrgica neste grupo, mantendo-se uma vigilância regular dos mesmos através de ecografia abdominal. No entanto, não existe consenso sobre o intervalo de vigilância a implementar no seguimento desses pacientes. Na tabela VII estão representadas os intervalos de vigilância empregues nos ensaios clínicos randomizados acima abordados.

Inserir Tabela VII aqui, por favor

Um estudo de vigilância de 568 aneurismas com diâmetro entre os 3 e os 5,4 cm durante 4 anos revelou que as principais razões de abandono do seguimento foram a falta de marcação de vigilância pelo médico (70,2%), o atraso na marcação do rastreio (18,2%), a não comparência do participante (9,1%) e a morte do paciente durante o estudo (2,5%) (148). O estudo demonstrou ainda que existia diferenças na sobrevivência dependente do tipo de técnica imagiológica usada na vigilância dos aneurismas. O seguimento por ecografia abdominal demonstrou uma maior probabilidade de sobrevivência, seguido por pacientes sem seguimento imagiológico, enquanto os pacientes que realizaram seguimento por TC apresentaram a menor probabilidade de sobrevivência.

O ritmo de crescimento dos AAA está fortemente associado ao seu diâmetro aórtico. Uma meta-análise sobre o seu ritmo de crescimento estimou que o aumento de 1 cm no diâmetro aórtico está associado a um aumento no ritmo de crescimento de 1,62 mm/ano (149). Assim sendo, um aneurisma com 3,5 cm de diâmetro levará em média 6,2 anos a atingir 5,5 cm de diâmetro, enquanto um aneurisma com 4,5 cm de diâmetro atingirá essa dimensão em apenas 2 a 3 anos. Segundo a meta-análise, um intervalo de vigilância de vários anos para aneurismas entre os 3 e os 4 cm é clinicamente aceitável. Para os aneurismas com 4 a 4,9 cm de diâmetro a vigilância anual é custo-eficaz, enquanto uma vigilância semestral de aneurismas com 5 a 5,5 cm é aceitável.

### **3.9 Viabilidade da vigilância de ectasias aórticas**

A maioria dos programas de rastreio de AAA não contemplam as ectasias aórticas na vigilância. No entanto, estas estão associadas a um risco acrescido de progredir para aneurismas. Neste contexto, alguns estudos têm sido realizados para determinar a viabilidade económica e os benefícios de saúde da vigilância de pacientes com ectasia aórtica no rastreio inicial. Os resultados desses estudos estão resumidos na tabela VIII.



Um dos primeiros ensaios a verificar o risco de progressão para AAA foi o ensaio randomizado Viborg. Dos 162 participantes com diâmetro aórtico inicial de 2,5-2,9 cm, 28% progrediram para AAA em 3 a 5 anos (90). Também no programa de rastreio Chichester foram reavaliados alguns participantes inicialmente diagnosticados com uma aorta inferior a 3 cm (150). Durante o estudo foram detetados 166 aneurismas de “novo” (46 incidentalmente e 120 pelo programa de vigilância) entre 4308 participantes. A média do diâmetro aórtico inicial destes indivíduos foi de 2,5 cm, mais uma vez sugerindo que os pacientes com um diâmetro aórtico entre os 2,5 e os 2,9 cm têm um risco acrescido de desenvolver aneurisma. Neste sentido, o grupo de trabalho sugeriu a vigilância deste subgrupo de 2 em 2 anos, tendo em consideração uma média de crescimento do diâmetro aórtico de 1,8 mm/ano. Isto levaria a um aumento de 20% no trabalho, mas implicaria um aumento de 50% na identificação de AAA na população rastreada.

Um estudo observacional multicentro combinou 8 pequenos programas europeus de vigilância de ectasias aórticas (6 no Reino Unido, 1 na Finlândia e 1 na Dinamarca) (151). Após 5 anos de vigilância, mais de metade dos pacientes progrediram para aneurisma, com 0,9% acima dos 5,4 cm de diâmetro. Aos 10 anos, 26,2% das ectasias aórticas progrediram para AAA  $\geq 5,5$  cm. Os dados do estudo sugerem que a maioria dos rastreados com diâmetro aórtico entre os 2,5 e os 2,9 cm irão progredir para aneurisma. Ademais, a análise a longo-termo da mortalidade de pacientes com ectasias aórticas demonstrou um efeito significativo na mortalidade global.

No estudo conduzido por Svensjö e coautores (152), verificaram que 52,5% dos 40 homens com ectasia aórtica aos 65 anos progrediram para AAA em 5 anos. Dos 2041 homens com um diâmetro aórtico inferior a 2,5 cm apenas 0,7% progrediram para aneurisma nesse período. Concludentemente, a prevalência de AAA aumentou de 1,5% aos 65 anos para 2,4% aos 70 anos.

Inserir Tabela VIII aqui, por favor

Estes estudos apoiam a inclusão das ectasias aórticas na vigilância, sugerindo uma redução na incidência de AAA não diagnosticados e redução na morte por AAA. No entanto, uma análise custo-eficácia é necessária para determinar as implicações económicas do seguimento imagiológico das ectasias aórticas. Neste contexto, Lindholt e colaboradores (153) aplicaram um modelo estatístico para determinar o custo-eficácia de um protocolo de vigilância de pacientes com um diâmetro aórtico de 2,5 a 2,9 cm 5 anos após a deteção inicial uma única vez e reavaliação a cada 5 anos até ao final da vida. Segundo o estudo uma vigilância única aos 5 anos após o rastreio inicial iria beneficiar a deteção precoce de AAA em 452 homens/100.000, enquanto a vigilância a cada 5 anos

durante o resto de vida detetaria 794 homens/100.000. O custo adicional por uma reavaliação única deste subgrupo foi estimado em £10.013 por ano ajustado à qualidade de vida e a vigilância até ao final da vida dos participantes em £29.680 por ano ajustado à qualidade de vida. Estatisticamente, a vigilância das ectasias aórticas é viável, com um valor inferior ao limite estabelecido (£20.000) quando realizada reavaliação uma vez 5 anos após o rastreio inicial.

### **3.10 Medição do diâmetro aórtico**

O eixo ântero-posterior é globalmente aceite como referência para a medição do diâmetro aórtico pois tem uma reprodutibilidade superior ao eixo transversal (154). Os programas de rastreio têm utilizado diferentes pontos de referência da parede aórtica para a medição do diâmetro aórtico. Na maioria dos trabalhos são usadas uma das três opções: limite interno - limite interno (LI-LI), limite externo - limite externo (LE-LE) ou limite externo – limite interno (LE-LI) da parede torácica para medição do diâmetro aórtico (figura 4). Os resultados dos estudos realizados para avaliação das diferenças entre os 3 modos de medição do diâmetro aórtico estão representados na tabela IX.

Inserir Figura 4 aqui, por favor

Num estudo com 50 participantes a diferença na medição do diâmetro aórtico entre LI-LI e LE-LE foi de 6 a 7 mm (155). Um outro estudo com igual número de amostras analisadas por 6 radiologistas referiu uma diferença entre os 2 modos de medição de 4 mm (156). Por sua vez, a diferença na medição do diâmetro aórtico baseado no LE-LI e LE-LE foi de 2 mm. Meecham e colaboradores (157) mediram o limite LI-LI e o LE-LE da parede aórtica de 452 participantes, obtendo uma diferença entre as medições de 4,21 mm, valor inferior ao observado no estudo de Thapar e semelhante aos resultados de Chiu. Num outro estudo, a análise de 50 imagens de aortas abdominais por 18 radiologistas de hospitais diferentes evidenciou uma média de diferenças de 5 mm entre as medições LI-LI e LE-LE; 2,6 mm entre LE-LE e LE-LI; e 2,4 mm entre LE-LI e LI-LI (158). A diferença entre o modo de medição traduziu-se numa duplicação na prevalência de AAA quando usado LE-LE em vez de LI-LI. Uma vez que a medição pelo método LI-LI fornece valores inferiores de diâmetro aórtico comparativamente ao método LE-LE, com uma diferença até 4 a 6 mm, alguns autores aconselham a vigilância de pacientes com diâmetro aórtico entre os 2,5 e os 2,9 cm quando utilizada a metodologia LI-LI (159).

No que refere à reprodutibilidade do local de medição existe inconsistência entre estudos. Um estudo com 900 imagens ecográficas referiu a medição LE-LI como a mais

reprodutível e resiliente, enquanto a medição LI-LI apresentou maior variabilidade (160). No estudo conduzido por Thapar, com 50 participantes, a medição LE-LE apresentou menor variabilidade inter-observadores comparativamente ao LI-LI (155). Meecham, pelo contrário, referiu a medição LI-LI como a mais reprodutível (159). Bordbjerg (158) também considerou a medição do diâmetro pelo método LE-LE menos reprodutível do que pelos métodos LI-LI e LE-LI. Chiu, por sua vez, não observou diferenças significativas inter- e intra-observadores nas imagens estáticas entre as metodologias LI-LI e LE-LE (156).

Inserir Tabela IX aqui, por favor

### **3.11 Custo-eficácia do programa de rastreio de AAA**

Os primeiros estudos de avaliação da viabilidade económica de implementação de programa de rastreio populacional de AAA foram realizados nos ensaios MASS e Viborg. O ensaio MASS evidenciou viabilidade económica, com melhoria no custo-eficácia com o progredir do tempo. O custo por ano de vida ganho foi estimado em £41.000 (~46.750€) no 4º ano de ensaio, £14.000 (~15.964€) no 7º ano e £7.600 (~8.666€) após 10 anos de ensaio (88, 89). Ademais, ao 7º ano de estudo o valor já era inferior ao valor de referência do NICE, £25.000 de custo por ano de vida ganho, como aceitável para realização de intervenções na saúde no Reino Unido (92). O ensaio Viborg foi igualmente custo-efetivo com um custo estimado em 157€ por ano de vida ganho e 179€ por ano ajustado à qualidade de vida (109).

Além do ensaio MASS outros estudos avaliaram a viabilidade económica da implementação de um programa de rastreio populacional no Reino Unido antes de este ser efetivamente implementado em 2009. Kim e co-autores (161) determinaram o custo-eficácia de um programa de rastreio a 30 anos, o qual deverá ser altamente custo-eficaz, com um custo de £2.320 por ano de vida ganho e £2.970 por ano ajustado à qualidade de vida. Recentemente, foram publicados dados do programa nacional de rastreio de AAA já implementado no Reino Unido demonstrando o seu custo-eficácia. Apesar dos custos do programa NAAASP e da baixa prevalência de AAA, verificaram que o programa é custo-eficaz a longo-termo, com um custo estimado em £5758 por ano de vida ganho e £7370 por ano ajustado à qualidade de vida a 30 anos, valor bem abaixo do limite recomendado pelo NICE (97).

Modelos estatísticos também têm sido aplicados na avaliação do custo-eficácia da sua implementação em outros países. Por exemplo, o modelo de Markov foi aplicado no estudo do custo-eficácia de rastreio de homens de 65 a 75 anos italianos (134). O custo total por convidado foi estimado em 290€ e 350€, para as coortes de “não rastreio” e

“rastreio”, respetivamente. O número de sujeitos necessário rastrear para prevenir uma rotura de AAA foi estimado em 540, enquanto o número necessário rastrear para prevenir uma morte relacionada com AAA foi de 190. Para uma comparência de 62% no grupo rastreado, estimaram um incremento do rácio custo-eficácia de €5673 por ano ajustado à qualidade de vida. Com base neste valor a implementação de um programa de rastreio no serviço nacional de saúde italiano parece ser custo-eficaz.

O modelo de Markov foi também aplicado na determinação do custo-eficácia de um programa de rastreio de AAA na Holanda e na Noruega (135). A implementação de um programa de rastreio na Holanda teria um custo de 421€ por pessoa rastreada, com um ganho adicional de anos de vida de 0,097, correspondendo a 4340€ de custo por ano de vida. Na Noruega, o custo do programa seria ligeiramente superior, com um custo de 562€ por pessoa rastreada, um ganho de anos de vida de 0,057 e 9860€ de custo por ano de vida. Os dados sugerem que um programa de rastreio de AAA em homens de 65 anos poderá ser eficaz nestes países, mesmo com uma prevalência de 1%.

Ehlers e colegas avaliaram o custo-eficácia a curto e longo prazo do rastreio de homens dinamarquês de 65 anos (136) através de modelo de Markov e uma árvore de decisão híbrida. Os custos foram estimados em £43.485 (54.852€) por ano ajustado à qualidade de vida, pelo que para um limite de custo do programa de £30.000 a sua implementação na Dinamarca não parece ser custo-eficaz, ao contrário do inicialmente sugerido pelo ensaio de Viborg.

Svensjö e coautores aplicaram um modelo de Markov baseado no contexto atual, nomeadamente baixa prevalência da patologia, custos de rastreio, preferência pela via endovascular e reduzida mortalidade peri-operatória com cirurgia eletiva (98). O incremento do rácio custo-eficácia foi estimado em 14.706€ por ano ajustados à qualidade de vida a 30 anos, valor bem abaixo do limite proposto pelos autores (25.000€). Os resultados obtidos indicaram que o rastreio único em homens com 65 anos de idade continua a ser custo-eficaz até uma prevalência de 0,5% e clinicamente revelante como medida de saúde preventiva. No entanto, o programa deixaria de ser custo-eficaz se o diagnóstico incidental de AAA fosse superior a 65% e a prevalência inferior a 0,8%. Segundo o estudo, para além da viabilidade económica o rastreio de AAA continua a ser benéfico em termos de saúde, com redução do risco relativo de morte por AAA em 42% e redução do risco absoluto de morte por AAA de 15,1 por 10.000 convidados para rastreio. Estes dados demonstraram que o rastreio de AAA tem impacto clínico comparável com outros programas de rastreio, como evidenciado em outros artigos. Por exemplo, no cancro da próstata a redução do risco absoluto é de 7,1 por 10.000 e a redução do risco relativo de 20% segundo Schröder *et al.* (121).

Relativamente ao cancro da mama a meta-análise de Cochrane estimou uma redução do risco absoluto de 0,05% e redução do risco de 15% (119).

Recentemente, um modelo de Markov baseado nos dados do programa nacional de rastreio sueco foi aplicado por Zarrouk e colaboradores (162) na avaliação do custo-eficácia de rastrear AAA atualmente. O incremento do rácio custo-eficácia foi estimado em 15.7106€ por ano ajustado à qualidade de vida. Tal como observado por Svensjö e colegas, o rastreio de AAA em homens com 65 anos de idade demonstrou-se custo-eficaz, mesmo com o decréscimo na prevalência, preferência pela via endovascular, baixa mortalidade peri-operatória e otimização do tratamento médico.

### **3.12 Impacto do rastreio do AAA na qualidade de vida**

Alguns estudos têm sido realizados para investigar as consequências psicossociais do diagnóstico de AAA. Uma das primeiras avaliações psicossociais de pacientes diagnosticados com AAA foi conduzida no ensaio MASS. O estudo mencionou que o diagnóstico de AAA não teve efeitos adversos quanto à ansiedade e à depressão nesses doentes. No entanto, a curto prazo estes pacientes tiveram uma pontuação inferior nos questionários relativamente ao estado de saúde mental e físico e na autoavaliação da sua saúde (6). No ensaio VIVA, de entre os 460 pacientes com AAA que preencheram um questionário de qualidade de vida, apenas 28 (6%) referiram um aumento da ansiedade durante o período de vigilância (114).

Um estudo prospetivo decorrido na Austrália investigou o bem-estar psicológico e a qualidade de vida de pacientes previamente rastreados para AAA (163). No estudo foram avaliados 53 homens com diagnóstico de aneurisma e 130 homens com diâmetro aórtico normal, os quais preencheram um questionário antes do rastreio e 6 meses após o mesmo. Como expectável, os resultados dos questionários antes do rastreio não apresentavam diferenças. Os questionários de seguimento, por sua vez, evidenciaram uma diminuição significativa no estado geral de saúde, mas sem diferenças em termos de ansiedade e depressão.

Num estudo realizado no Skane University Hospital, na Suécia, foi aplicado um questionário de avaliação psicossocial a 52 homens rastreados com AAA e 118 sem AAA (164). O questionário incluiu o Short Form 36 Health Survey (SF-36), o Hospital Anxiety and Depression Scale, questões relativas ao *stress* e questões sobre AAA. Segundo os resultados obtidos, os participantes com AAA reportaram mais problemas de funcionamento físico, dor, *stress* e afeição da saúde em geral comparativamente aos participantes sem AAA 6 meses após o diagnóstico da doença. No que refere à ansiedade e à depressão não verificaram diferenças entre os grupos.

No estudo conduzido por Berterö e colegas (165) foram entrevistados 10 homens com AAA quanto ao impacto psicossocial do seu diagnóstico. Os entrevistados continuaram a levar a vida normalmente, no entanto, tinham alguns pensamentos depressivos sobre o diagnóstico de AAA e a incerteza do que poderia vir a acontecer. Além disso, pensavam nos riscos associados ao crescimento do aneurisma e à cirurgia.

Num outro estudo realizado na Suécia com 11 homens foi avaliada a experiência psicológica ao longo do primeiro ano após o diagnóstico de AAA (166). Os participantes experienciaram ansiedade ao longo desse período, insegurança sobre como o estilo de vida poderia influenciar a doença e sobre o que poderiam fazer para melhorar a sua saúde. A informação obtida neste estudo reforça a importância de comunicação entre o paciente e o profissional de saúde sobre a doença, exposição de dúvidas e promoção da sensação de segurança. Num subgrupo de pacientes que sofreram uma diminuição na qualidade de vida durante o primeiro ano após o diagnóstico, foi reavaliado o estado psicológico 5 anos depois (167). Os 3 pacientes entrevistados referiram sentirem-se seguros relativamente à oferta de serviços de saúde, apesar da preocupação com a doença.

No geral os pacientes com AAA parecem apresentar um pior estado geral, apreensão e insegurança sobre a doença e nalguns casos ansiedade, dor e *stress*. Alguns destes estudos empregaram um número muito reduzido de participantes limitando a extrapolação de conclusões robustas sobre o impacto psicológico do diagnóstico de AAA. Assim sendo, persiste a necessidade de realizar mais estudos com uma amostra mais representativa para obter evidência científica quanto ao impacto emocional e psicossocial do diagnóstico de AAA.

#### **4. Conclusões**

O AAA é uma doença potencialmente fatal se não for diagnosticada e tratada atempadamente. A sua rotura é uma emergência médica e está associada a uma taxa de mortalidade elevada. Neste sentido, a comunidade médica tem desenvolvido vários estudos para avaliar a viabilidade económica e benefícios de saúde do rastreio populacional de AAA em homens com 65 anos ou mais. Os primeiros ensaios clínicos randomizados surgiram no final dos anos 80's, início da década de 90. Os ensaios MASS, Chichester e Viborg demonstraram que o rastreio populacional de AAA é viável. Além disso, o rastreio de AAA tem benefícios como medida de saúde preventiva, com uma redução no número de mortes por AAA em mais de 40% logo a partir dos primeiros anos de programa. A longo-termo em dois dos ensaios verificou-se uma diminuição nos benefícios em termos de mortalidade, mas continuando a evidenciar custo-efetividade ao final de 13 a 15 anos de seguimento. Um quarto ensaio randomizado realizado na Austrália Ocidental, pelo contrário, revelou-se não efetivo. Alguns fatores poderão ter contribuído para esta contrariedade, como a faixa etária dos participantes, reduzido número de aneurismas com indicação cirúrgica, taxa de diagnóstico incidental e tratamento eletivo elevados no grupo de controlo. O rastreio de AAA poderá reduzir a mortalidade por AAA em 4 por 1.000 homens com mais de 65 anos de acordo com uma meta-análise destes 4 ensaios. Isto indica um benefício de saúde comparável ao estabelecido para programas de rastreio, como o cancro da mama, da próstata e colo-rectal.

Na última década a prevalência de AAA baixou para menos de 2% no Reino Unido e Suécia, segundo os dados dos programas de rastreio nacionais atualmente em curso. Este decréscimo na prevalência comparativamente aos estudos iniciais poderá estar relacionado com alterações na dieta e no estilo de vida, diminuição dos hábitos tabágicos e melhoria do tratamento médico de patologias que aumentam o risco cardiovascular. Mesmo perante este novo paradigma, os programas de rastreio de AAA continuam a ser custo-efetivos e clinicamente revelantes até uma prevalência de 0,5% em homens com 65 anos de idade.

Segundo dados dos programas "A aorta não avisa" e "Aorta é vida" a prevalência de AAA em Portugal ronda os 4%. Por sua vez, o projeto piloto realizado na USF Valongo estimou uma prevalência de AAA de 2,4% no país.

O rastreio de AAA limitado a grupos de alto risco embora diminuía drasticamente o número de rastreados, previne menos de metade das mortes relacionadas com AAA, e por isso, restringir o rastreio a apenas esses grupos não parece recomendável. Por sua vez, um programa de rastreio vascular populacional combinado parece ser efetivo, com resultados promissores na redução da mortalidade global. A implementação de

programas de rastreio cardiovascular mais completos poderá ser especialmente benéfico em regiões com uma baixa prevalência de AAA. No entanto, são necessários mais estudos para evidenciar esses benefícios.

O rastreio de AAA em mulheres com 65 anos de idade parece ser custo-eficaz para uma prevalência até 1,1%. Pelo que o rastreio de mulheres, pelo menos as com historial tabágico, parece viável economicamente, visto que a prevalência de AAA é superior a 1% neste subgrupo. No entanto, são necessários estudos adicionais para avaliar os benefícios de saúde do rastreio de AAA desta população em específico.

Um intervalo de vigilância de vários anos para aneurismas com diâmetro aórtico entre os 3 e os 4 cm, vigilância anual de aneurismas entre os 4 e os 4,9 cm e semestral de aneurismas entre os 5 e os 5,5 cm parece aceitável.

De acordo com os dados de vários estudos, mais de metade das ectasias aórticas progridem para aneurisma em 5 anos, sendo aconselhando por alguns autores a inclusão destes pacientes nos programas de vigilância. Ademais, a análise a longo-termo da mortalidade de pacientes com ectasias aórticas demonstrou um efeito significativo na mortalidade global e é economicamente viável a sua reavaliação pelo menos uma vez 5 anos após o rastreio inicial.

No que refere à metodologia de medição do diâmetro aórtico a literatura não é consensual. A medição pelo método LI-LI fornece valores inferiores de diâmetro aórtico até 4-6 mm comparativamente ao método LE-LE. Por isso, é fundamental a uniformização dos parâmetros imagiológicos a aplicar nos programas de rastreio de AAA.

Os estudos de avaliação psicossocial demonstraram um pior estado geral, apreensão e insegurança nos pacientes com AAA e em alguns casos ansiedade, dor e *stress*. No entanto, são necessários mais estudos e com amostras mais representativas para confirmar a existência ou não de impacto emocional e psicossocial no diagnóstico de AAA.

Sumarizando, a evidência científica demonstrou que o rastreio único de homens com 65 anos de idade é custo-efetivo e clinicamente relevante, contribuindo para uma redução na mortalidade associada a AAA e aparentemente na mortalidade global. O rastreio de mulheres, pelo menos as fumadoras, parece ter legitimidade. No entanto, é necessária maior evidência científica para confirmar a sua viabilidade. Perante os dados de projetos piloto de rastreio de AAA e de tratamento de AAA em Portugal parece justificável a implementação de um programa de rastreio populacional no país.



**Tabela I.** Fatores de risco associados ao desenvolvimento de AAA (38).

<b>Fator de risco</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Fator de risco</b>	<b>Odds Ratio</b>
Sexo masculino	5,71	Tensão Arterial	1,25
Idade (anos)		DAC	1,72
55-59	2,76	DCV	1,18
60-64	5,35	Tabaco, pacote/dia	
65-69	9,41	≤ 10 A (<0,5)	2,61
70-74	14,46	≤ 10 A (>1)	3,20
75-79	20,43	11-20 A (<0,5)	4,87
80-84	28,37	11-20 A (>1)	6,00
Raça		21-35 A (<0,5)	7,29
Hispanico	0,69	21-35 A (>1)	8,41
Afroamericano	0,72	>35 A (<0,5)	8,96
Asiático	0,72	>35 A (>1)	12,13
História familiar de AAA	3,80	Ex-fumador	
Frutas/legumes, >3x/sem	0,91	<5 anos	0,87
Frutos secos, >3x/sem	0,90	5-10 anos	0,68
Exercício, ≥1x/sem	0,86	>10 anos	0,42
IMC ≥25 kg/m <sup>2</sup>	1,20		

DAC: doença arterial coronária; DCV: doença cerebrovascular; IMC: índice de massa corporal

**Tabela II.** Risco de rotura do AAA a 12 meses baseado no diâmetro aórtico (53, 168, 169).

<b>Diâmetro AAA (cm)</b>	<b>Risco de rotura (%/ano)</b>
<4	0
4-4,9	1
5-5,9	1-11
6-6,9	10-22
>7	30-33

**Tabela III.** Dez critérios da OMS que favorecem o rastreio de uma doença (107).

1. A doença é um problema de saúde importante
2. Método de tratamento globalmente aceite
3. A política de tratamento deve ser clara
4. Preparação para começar a diagnosticar e tratar
5. Doença deve ter um período de latência
6. Método de rastreio adequado
7. O método de rastreio deve ser aceite pela população alvo
8. O curso natural da doença deve ser conhecido
9. O programa deve ser custo-efetivo
10. O tratamento da doença deve melhorar o prognóstico dos pacientes

**Tabela IV.** Condições seleccionadas para o rastreio de AAA em 5 ensaios randomizados.

	<b>Chichester (9)</b>	<b>MASS (6)</b>	<b>Viborg (8)</b>	<b>Western Australia (7)</b>	<b>VIVA (114)</b>
Nº participantes	15.775	67.800	13.500	41.000	50.170
Género	Homem e mulher	Homem	Homem	Homem	Homem
Idade (anos)	65-80	65-74	65-73	65-79	65-74
Ano início	1988-89	1997-99	1994-98	1996-1998	2008-2011
Nº anos seguimento	15	13	14	13	5
Participação	68,4%	80,2%	76%	70%	74,7%
Prevalência AAA	4% (7,6% H; 1,3% M)	4,9%	4%	7,2%	3,3%
Reparação AAA	6 cm	5,5 cm	5 cm	--	--

**Tabela V.** Meta-análise dos quatros estudos randomizados (MASS, Viborg, Chichester e Western Australia).

Meta-análise	Odds ratio			
	Mortalidade por AAA	Mortalidade global	Nº cirurgias emergência	Nº cirurgias eletivas
Cosford <i>et al.</i> , 2007 (93)	0,6	0,95	--	2,03
Lindholt e Norman, 2008 (170)	0,56 (3,5-5 A)	0,94	0,55 (3,5-5 A)	3,27 (3,5-5 A)
	0,47 (7-15 A)		0,48 (7-15 A)	2,81 (7-15 A)
Takagi <i>et al.</i> , 2007 (116)	0,55	0,95	--	--
Takagi <i>et al.</i> , 2010 (117)	0,55	0,98		
Takagi <i>et al.</i> , 2017 (118)	0,66	--		

**Tabela VI.** Comparação da redução na mortalidade entre diferentes programas de rastreio populacional implementados e o rastreio de AAA e do número de rastreios necessários para prevenir uma morte.

	<b>Redução mortalidade</b>	<b>Nº necessário de rastreios</b>
AAA (117)	4/1.000	238
Cancro da mama (171)	0,7/1.000	1339
Cancro colo-rectal (120)	1,5/1.000	671
Cancro da próstata (121)	0,71/1.000	1410

**Tabela VII.** Intervalo de vigilância de AAA em alguns ensaios de rastreio de AAA.

<b>Chichester (9)</b>	<b>Viborg (8)</b>	<b>MASS (6)</b>	<b>Western Australia (7)</b>	<b>VIVA (114)</b>
Rastreio anual entre os 3-4,4 cm e de 3/3 meses até 6 cm	Rastreio anual entre os 3-5 cm	Rastreio anual entre os 3-4,4 cm e de 3/3 meses até 5,5 cm	Sem vigilância	Rastreio anual entre 3-5 cm

**Tabela VIII.** Estudos realizados para avaliação da progressão de ectasias aórticas (diâmetro aórtico 2,5-2,9 cm) para AAA.

Estudos	Amostragem	% progressão de diâmetro 2,5-2,9 cm para AAA	Intervalo vigilância
Lindholt <i>et al.</i> , 2005 (90)	162	28%	3-5 anos
Hafez <i>et al.</i> , 2008 (150)	4308 <sup>a</sup>	-- <sup>b</sup>	2-5 anos
Wild <i>et al.</i> , 2013 (151)	1696	67,7%	5 anos
Svensjö <i>et al.</i> , 2014 (152)	2811 (70 com diâmetro 2,5-2,9 cm)	52,5%	5 anos

<sup>a</sup>sem informação sobre o número de aortas com diâmetro entre os 2,5-2,9 cm

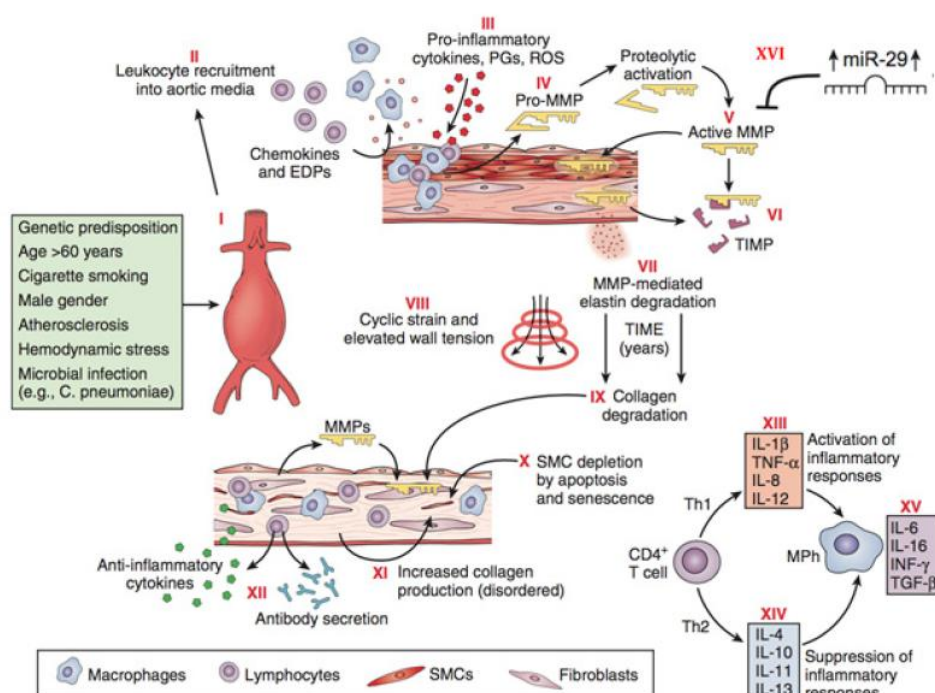
<sup>b</sup>globalmente 3,85% das aortas inicialmente identificadas com um diâmetro aórtico inferior a 3 cm progrediram para AAA



**Tabela IX.** Comparação dos métodos de medição do diâmetro aórtico e sua reprodutibilidade.

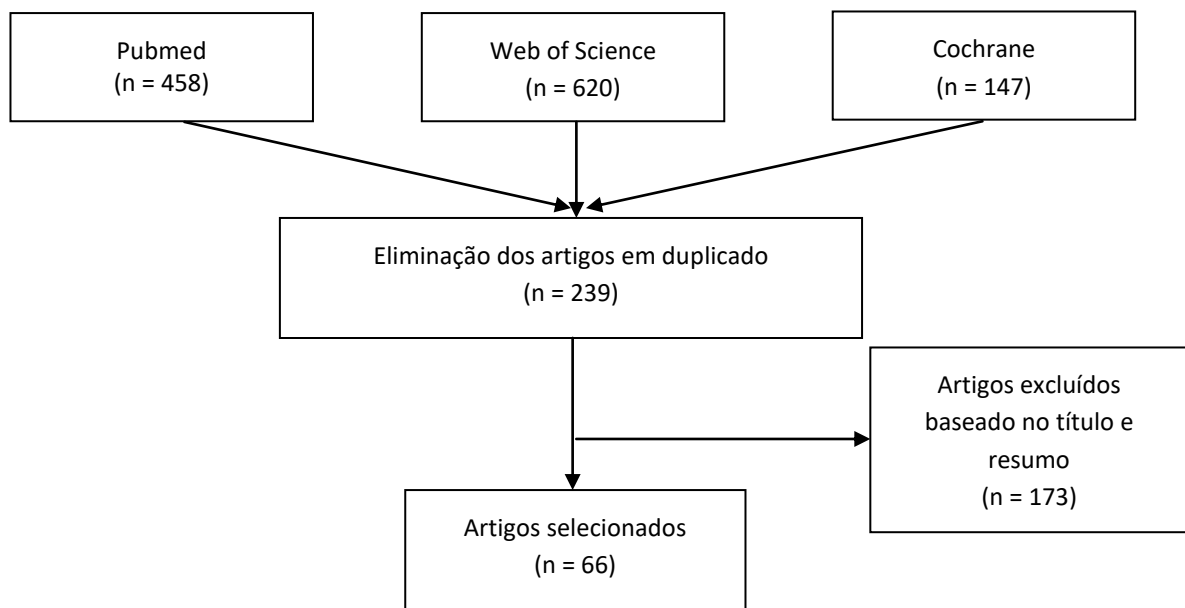
Estudos	Amostragem	Diferenças nas medições do diâmetro aórtico	Reprodutibilidade
Thapar <i>et al.</i> , 2010 (155)	50	LI-LI e LE-LE 6-7 mm	LE-LE
Chiu <i>et al.</i> , 2014 (156)	50	LI-LI e LE-LE 4 mm LE-LI e LE-LE 2 mm	Sem diferenças entre LI-LI e LE-LE
Smith <i>et al.</i> , 2014 (160)	900	--	LE-LI
Meecham <i>et al.</i> , 2015 (159)	452	LI-LI e LE-LE 4,2 mm	LI-LI
Borgbjerg <i>et al.</i> , 2018 (158)	50	LI-LI e LE-LE 5 mm LE-LI e LE-LE 2,6 mm LI-LI e LE-LI 2,4 mm	LI-LI

LI-LI: limite interno - limite interno; LE-LE: limite externo - limite externo; LE-LI: limite externo – limite interno

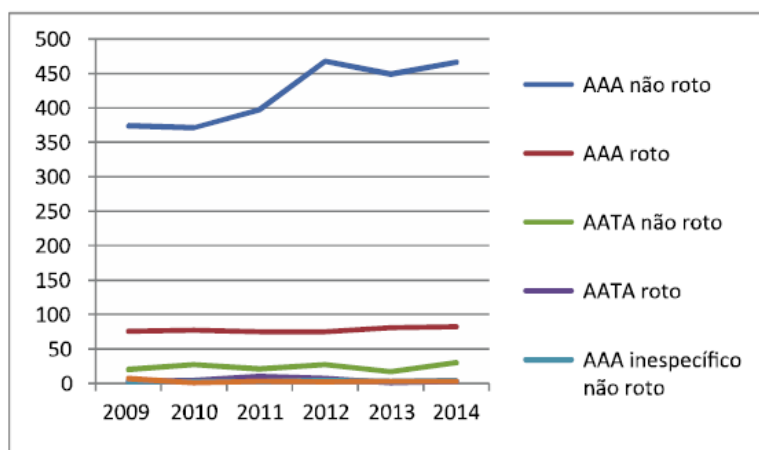


**Figura 1.** Patofisiologia da progressão do AAA (adaptado de Joviliano *et al.*, 2017 (24)).

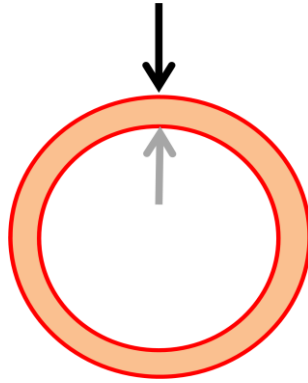
O esquema ilustra os eventos que parecem contribuir para o desenvolvimento e progressão dos AAA. Em indivíduos geneticamente predispostos e sob a influência de fatores de risco (I), ocorre a iniciação do desenvolvimento do aneurisma com o recrutamento dos leucócitos à túnica média (II), a ativação de macrófagos (MPhs) e a produção e liberação de moléculas pró-inflamatórias (III). Os macrófagos produzem também proenzimas de metaloproteinasas (pro-MMPs) (IV), que são ativadas no espaço extracelular a metaloproteinasas (MMPs) (V). Em simultâneo, são produzidos inibidores das metaloproteases (TIMPs) que neutralizam a sua atividade (VI), mas esta inativação é insuficiente para evitar a degradação das proteínas estruturais da matriz (elastina e colagénio) (VII). A degradação da elastina, o aumento da turbulência do fluxo, e a elevação da tensão da parede levam a uma dilatação aórtica progressiva (VIII). A degradação do colagénio enfraquece também a parede aórtica (IX); e, embora as células musculares lisas (SMCs) e os fibroblastos possam promover a sua reparação, a apoptose e a senescência causam uma diminuição das SMCs (X) e o colagénio da matriz torna-se desorganizado (XI). O tecido aneurismático é infiltrado por linfócitos T e B, plasmócitos e células dendríticas; e, ocorre a deposição local de imunoglobulinas, evidenciando uma resposta humoral e celular (XII). As células T interagem com os macrófagos para promover ou suprimir a degenerescência aneurismática, com as células Th1 a ativarem as moléculas pró-inflamatória (XIII), enquanto as células Th2 promovem uma resposta anti-inflamatória (XIV) balanceando o processo inflamatório. Algumas citocinas (IL-6, IFN- $\gamma$ ) produzidas no tecido aneurismático podem ter funções opostas dependendo do contexto específico (XV). A promoção do miR-29 induz a degradação da matriz extracelular e induz a formação do aneurisma (XVI).



**Figura 2.** Adaptação do fluxograma de PRISMA (106) mostrando os artigos selecionados para a revisão bibliográfica.



**Figura 3.** Representação esquemática do número de AAA (aneurisma aorta abdominal) e AATA (aneurisma toracoabdominal) rotos e não rotos diagnosticados por ano, entre 2009 e 2014, em Portugal. Figura adaptada de Sousa, P. e Fernandes e Fernandes, J. (137, 138).



**Figura 4.** Esquema de secção transversal da aorta abdominal. O círculo interno representa a camada íntima, o círculo externo a camada adventícia e a zona sombreada a camada média. O limite interno da parede aórtica está representado por uma seta cinzenta e o limite externo por uma seta preta. As medições do diâmetro aórtico são feitas habitualmente por uma combinação dos limites da parede torácica: limite interno - limite interno, limite externo - limite externo e limite externo – limite interno (156).

## 5. Referências Bibliográficas

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg.* 1991;13(3):452-8.
2. Steinberg I. Arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms - Report of 200 consecutive cases diagnosis by intravenous aortography. *JAMA.* 1966;195(12):149-53.
3. Wanhainen A, Thermudo R, Ahlstrom H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women - A population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg.* 2008;47(3):504-12.
4. Gillum RF. Epidemiology of aortic-aneurysm in the United-States. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(11):1289-98.
5. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, Jacobsen BK. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso Study, 1994-2001. *Circulation.* 2009;119(16):2202-8.
6. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RAP, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9345):1531-9.
7. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MTQ, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *Brit Med J.* 2004;329(7477):1259-62.
8. Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H, Juul S. Hospital based screening of 65-73 year old men for abdominal aortic aneurysms in the county of Viborg, Denmark. *J Med Screen.* 1996;3(1):43-6.
9. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Brit J Surg.* 1995;82(8):1066-70.
10. Salem MK, Rayt HS, Hussey G, Rafelt S, Nelson CP, Sayers RD, et al. Should asian men be included in abdominal aortic aneurysm screening programmes? *Eur J Vasc Endovasc.* 2009;38(6):748-9.
11. Svensjö S, Björck M, Gurtelschmid M, Gidlund KD, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation.* 2011;124(10):1118-23.
12. Mani K, Björck M, Wanhainen A. Changes in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysm disease in Sweden. *Brit J Surg.* 2013;100(5):638-44.
13. Mani K, Lees T, Beiles B, Jensen LP, Venermo M, Simo G, et al. Treatment of abdominal aortic aneurysm in nine countries 2005-2009: A Vascunet Report. *Eur J Vasc Endovasc.* 2011;42(5):598-607.
14. Budd JS, Finch DR, Carter PG. A study of the mortality from ruptured abdominal aortic aneurysms in a district community. *Eur J Vasc Surg.* 1989;3(4):351-4.
15. Ehlers L, Sorensen J, Jensen LG, Bech M, Kjolby M. Is population screening for abdominal aortic aneurysm cost-effective? *Bmc Cardiovasc Disor.* 2008;8(32).
16. Nishihara M, Aoki H, Ohno S, Furusho A, Hirakata S, Nishida N, et al. The role of IL-6 in pathogenesis of abdominal aortic aneurysm in mice. *Plos One.* 2017;12(10):1-19.
17. Jagadeham VP, Scott DJA, Carding SR. Abdominal aortic aneurysms: an autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2008;14(12):522-9.
18. Lindholt JS, Ashton HA, Scott RAP. Indicators of infection with *Chlamydia pneumoniae* are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2001;34(2):212-5.
19. Kubota Y, Folsom AR, Ballantyne CM, Tang W. Lipoprotein(a) and abdominal aortic aneurysm risk: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis.* 2017;268:63-7.
20. Defawe OD, Colige A, Lambert CA, Delvenne P, Lapiere CM, Limet R, et al. Gradient of proteolytic enzymes, their inhibitors and matrix proteins expression in a ruptured abdominal aortic aneurysm. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(7):513-4.

21. Miller FJ, Sharp WJ, Fang X, Oberley LW, Oberley TD, Weintraub NL. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms - A potential mediator of aneurysmal remodeling. *Arterioscl Throm Vas*. 2002;22(4):560-5.
22. Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol*. 1997;150(3):993-1007.
23. Henderson EL, Geng YJ, Sukhova GK, Whittemore AD, Knox J, Libby P. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 1999;99(1):96-104.
24. Joviliano EE, Ribeiro MS, Tenorio EJR. MicroRNAs and current concepts on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2017;32(3):215-24.
25. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2002;110(5):625-32.
26. Tronc F, Mallat Z, Lehoux S, Wassef M, Esposito B, Tedgui A. Role of matrix metalloproteinases in blood flow-induced arterial enlargement: interaction with NO. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(12):E120-6.
27. Choke E, Cockerill GW, Dawson J, Wilson RW, Jones A, Loftus IM, et al. Increased angiogenesis at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Ann Ny Acad Sci*. 2006;1085:315-9.
28. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. The Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *J Vasc Surg*. 1997;26(4):595-601.
29. Singh K, Bonaa KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study - The Tromso study. *Am J Epidemiol*. 2001;154(3):236-44.
30. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RAP. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Brit J Surg*. 2000;87(2):195-200.
31. Wilmink TBM, Quick CRG, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1999;30(6):1099-105.
32. Powell JT, Greenhalgh RM. Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1895-901.
33. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program - Validation cohort and final results. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1425-30.
34. Toghiani BJ, Saratzis A, Bown MJ. Abdominal aortic aneurysm-an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol*. 2017;27:71-5.
35. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann Intern Med*. 1997;126(6):441-9.
36. Wanhainen A, Bergqvist D, Boman K, Nilsson TK, Rutegard J, Bjorck M. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: A population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg*. 2005;41(3):390-6.
37. Long A, Bui HT, Barbe C, Henni AH, Journet J, Metz D, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm and large infrarenal aorta in patients with acute coronary syndrome and proven coronary stenosis: A prospective monocenter study. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(5):602-8.
38. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):539-48.
39. van Vlijmen-van Keulen CJ, Pals G, Rauwerda JA. Familial abdominal aortic aneurysm: a systematic review of a genetic background. *Eur J Vasc Endovasc*. 2002;24(2):105-16.

40. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2009;49(1):47-51.
41. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Gretarsdóttir S, Steinthorsdóttir V, Manolescu A, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet.* 2008;40(2):217-24.
42. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16(1):11-5.
43. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the european society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc.* 2011;41:S1-S58.
44. Paraskevas KI, Torella F, Swaelens C, England A, Chan TY, Shaikh U, et al. Temporal changes in intraluminal thrombus volume within abdominal aortic aneurysms: implications for planning endovascular aneurysm sealing. *J Endovasc Ther.* 2017;25(1):47-51.
45. Haller SJ, Crawford JD, Landry G, Abraham CZ, Moneta GL, Azarbal A, et al. Intraluminal thrombus is associated with aortic wall weakening in small ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2016;63(6):166-7.
46. Aboulafia DM, Aboulafia ED. Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Vasc Surg.* 1996;10(4):396-405.
47. Fisher DF, Yawn DH, Crawford ES. Preoperative disseminated intravascular coagulation associated with aortic-aneurysms - a prospective-study of 76 cases. *Arch Surg-Chicago.* 1983;118(11):1252-5.
48. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy Study of Unoperated Abdominal Aortic-Aneurysms - Case for Early Resection. *Circulation.* 1977;56(3):161-4.
49. Basnyat PS, Biffin AHB, Moseley LG, Hedges AR, Lewis MH. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm in Wales. *Brit J Surg.* 1999;86(6):765-70.
50. Johnston KW. Ruptured abdominal aortic aneurysm: six-year follow-up results of a multicenter prospective study. Canadian Society for Vascular Surgery Aneurysm Study Group. *J Vasc Surg.* 1994;19(5):888-900.
51. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg.* 1999;230(3):289-96.
52. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg.* 2003;37(2):280-4.
53. Scott RA, Tisi PV, Ashton HA, Allen DR. Abdominal aortic aneurysm rupture rates: a 7-year follow-up of the entire abdominal aortic aneurysm population detected by screening. *J Vasc Surg.* 1998;28(1):124-8.
54. Persson SE, Boman K, Wanhainen A, Carlberg B, Arnerlov C. Decreasing prevalence of abdominal aortic aneurysm and changes in cardiovascular risk factors. *J Vasc Surg.* 2017;65(3):651-8.
55. Akturk UA, Kocak ND, Akturk S, Dumantepe M, Sengul A, Akcay MA, et al. What are the Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases and the Characteristics of These Patients? *Eurasian J Med.* 2017;49(1):36-9.
56. Limet R, Sakalihassan N, Albert A. Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic-aneurysms. *J Vasc Surg.* 1991;14(4):540-8.
57. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg.* 2003;37(4):724-32.
58. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg.* 2002;36(3):589-97.



59. Brady AR, Fowkes FG, Thompson SG, Powell JT. Aortic aneurysm diameter and risk of cardiovascular mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(7):1203-7.
60. Lederle FA, Walker JM, Reinke DB. Selective screening for abdominal aortic aneurysms with physical examination and ultrasound. *Arch Intern Med.* 1988;148(8):1753-6.
61. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17(6):472-5.
62. Sparks AR, Johnson PL, Meyer MC. Imaging of abdominal aortic aneurysms. *Am Fam Physician.* 2002;65(8):1565-70.
63. Zoetelief J, Geleijns J. Patient doses in spiral CT. *Brit J Radiol.* 1998;71(846):584-6.
64. Balm R, Eikelboom BC, Vanleeuwen MS, Noordzij J. Spiral Ct-Angiography of the Aorta. *Eur J Vascular Surg.* 1994;8(5):544-51.
65. Petersen MJ, Cambria RP, Kaufman JA, Lamuraglia GM, Gertler JP, Brewster DC, et al. Magnetic-Resonance Angiography in the preoperative evaluation of abdominal aortic-aneurysms. *J Vasc Surg.* 1995;21(6):891-9.
66. Powell JT, Brady AR, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, et al. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet.* 1998;352(9141):1649-55.
67. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):891-9.
68. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation.* 2006;113:e463-e654.
69. Durazzo AES, Machado FS, Ikeoka DT, De Bernoche C, Monachini MC, Puech-Leao P, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: A randomized trial. *J Vasc Surg.* 2004;39(5):967-75.
70. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, van Domburg R, Klein J, Bax JJ, et al. Association between long-term statin use and mortality after successful abdominal aortic aneurysm surgery. *Am J Med.* 2004;116(2):96-103.
71. Schouten O, van Laanen JHH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HHH, Dunkelgrun M, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc.* 2006;32(1):21-6.
72. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):279-80.
73. Ferguson CD, Clancy P, Bourke B, Walker PJ, Dear A, Buckenham T, et al. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J.* 2010;159(2):307-13.
74. Vammen S, Lindholt JS, Ostergaard L, Fasting H, Henneberg EW. Randomized double-blind controlled trial of roxithromycin for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *Brit J Surg.* 2001;88(8):1066-72.
75. Meijer CA, Stijnen T, Wasser MNJM, Hamming JF, van Bockel H, Lindeman JHN, et al. Doxycycline for Stabilization of Abdominal Aortic Aneurysms A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(12):815-23.
76. Scott RAP, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Is surgery necessary for abdominal aortic-aneurysm less-than 6 cm in diameter. *Lancet.* 1993;342(8884):1395-6.
77. Lee WA, Carter JW, Upchurch G, Seeger JM, Huber TS. Perioperative outcomes after open and endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysms in the United States during 2001. *J Vasc Surg.* 2004;39(3):491-6.

78. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GPS, Powell JT, Thompson SG. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9437):843-8.
79. Prinssen M, Verhoeven ELG, Buth J, Cuypers PWM, van Sambeek MRHM, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *New Engl J Med*. 2004;351(16):1607-18.
80. Blankensteijn JD, de Jong SECA, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SMM, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *New Engl J Med*. 2005;352(23):2398-405.
81. Synowiec T, Warot M, Borchardt P, Checinski P. All dangerous types of endoleaks after endovascular aneurysm repair in a single patient. *Videosurgery Miniinv*. 2015;10(2):290-4.
82. Hausegger KA, Schedlbauer P, Deutschmann HA, Tiesenhausen K. Complications in endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Radiol*. 2001;39(1):22-33.
83. Humphreys WV, Byrne J, James W. Elective abdominal aortic aneurysm operations - the results of a single surgeon series of 243 consecutive operations from a district general hospital. *Ann Roy Coll Surg*. 2000;82(1):64-8.
84. Collin J, Araujo L, Walton J, Lindsell D. Oxford Screening-Program for Abdominal Aortic-Aneurysm in Men Aged 65 to 74 Years. *Lancet*. 1988;2(8611):613-5.
85. Vardulaki KA, Walker NM, Couto E, Day NE, Thompson SG, Ashton HA, et al. Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Brit J Surg*. 2002;89(7):861-4.
86. Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RAP. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Brit J Surg*. 2007;94(11):696-701.
87. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RA. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*. 2012;99(12):1649-56.
88. Kim LG, Scott RAP, Ashton HA, Thompson SG. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med*. 2007;146(10):699-706.
89. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RAP. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ*. 2009;338:b2307.
90. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *Brit Med J*. 2005;330(7494):750-5.
91. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc*. 2006;32(6):608-14.
92. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *Brit Med J*. 2004;329(7459):224-7.
93. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm (Review). *Cochrane Db Syst Rev*. 2007(2):1-18.
94. Davis M, Harris M, Earnshaw JJ. Implementation of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program in England. *J Vasc Surg*. 2013;57(5):1440-5.
95. Wanhainen A, Hultgren R, Linne A, Holst J, Gottsater A, Langenskiöld M, et al. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. *Circulation*. 2016;134(16):1141-8.
96. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg*. 2016;103(9):1125-31.
97. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme in England. *Br J Surg*. 2014;101(8):976-82.

98. Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *Eur J Vasc Endovasc.* 2014;47(4):357-65.
99. Lederle FA. Screening for AAA in the USA. *Scand J Surg.* 2008;97(2):139-41.
100. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA, Mell MW. Impact of the Screening Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) Act on abdominal ultrasonography use among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1456-62.
101. LeFevre ML. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):281-91.
102. Ouriel K. Randomized clinical trials of endovascular repair versus surveillance for treatment of small abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2009;16(suppl I):94-105.
103. Brady AR, Brown LC, Fowkes EGR, Greenhalgh RM, Powell JT, Ruckley CV, et al. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *New Engl J Med.* 2002;346(19):1445-52.
104. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2002;346(19):1437-44.
105. Wanhainen A, Rosen C, Rutegard J, Bergqvist D, Björck M. Low quality of life prior to screening for abdominal aortic aneurysm: a possible risk factor for negative mental effects. *Ann Vasc Surg.* 2004;18(3):287-93.
106. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Plos Med.* 2009;6(7):1-6.
107. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *Who Chron.* 1968;22(11):28-41.
108. Scott RAP, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Brit J Surg.* 2002;89(3):283-5.
109. Lindholt JS, Sorensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg.* 2010;97(6):826-34.
110. Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW. High-risk and low-risk screening for abdominal aortic aneurysm both reduce aneurysm-related mortality. A stratified analysis from a single-centre randomised screening trial. *Eur J Vasc Endovasc.* 2007;34(1):53-8.
111. McCaul KA, Lawrence-Brown M, Dickinson JA, Norman PE. Long-term outcomes of the Western Australian Trial of screening for abdominal aortic aneurysms secondary analysis of a randomized clinical trial. *Jama Intern Med.* 2016;176(12):1761-7.
112. Grondal N, Sogaard R, Henneberg EW, Lindholt JS. The Viborg vascular (VIVA) screening trial of 65-74 year old men in the central region of Denmark: study protocol. *Trials.* 2010;11(67):1-6.
113. Grondal N, Sogaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *Brit J Surg.* 2015;102(8):902-6.
114. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10109):2256-65.
115. Lindholt JS, Norman P. Screening for abdominal aortic aneurysm reduces overall mortality in men. A meta-analysis of the mid- and long-term effects of screening for abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc.* 2008;36(2):167-71.
116. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Abdominal aortic aneurysm screening reduces mortality: Meta-analyses of randomized, controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc.* 2007;33(1):132-3.
117. Takagi H, Goto S, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A further meta-analysis of population-based screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2010;52(4):1103-8.

118. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Abdominal aortic aneurysm screening reduces all-cause mortality: make screening great again. *Angiology*. 2018;69(3):205-11.
119. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Db Syst Rev*. 2006(4):1-61.
120. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-9.
121. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
122. Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, Shaw E, Whyman M, Poskitt K, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg*. 2012;56(1):8-14.
123. Duncan J, Harrild K, Iversen L, Lee A, Godden D. Long-term outcomes in men screened for Abdominal Aortic Aneurysm: a prospective cohort study. *Brit J Surg*. 2012;344(e2958):1-9.
124. Waterhouse DF, Cahill RA. Simple adaptation of current abdominal aortic aneurysm screening programs may address all-cause cardiovascular mortality: Prospective observational cohort study. *Am Heart J*. 2008;155(5):938-45.
125. Lim LS, Haq N, Mahmood S, Hoeksema L, Comm APP. Atherosclerotic cardiovascular disease screening in adults american college of preventive medicine position statement on preventive practice. *Am J Prev Med*. 2011;40(3):e1-10.
126. The Canadian Society for Vascular Surgery. Canadian Society Surgery (CSVs) Statement on AAA Screening. The Canadian Society for Vascular Surgery; 2008 [acedido a 12 de janeiro de 2018; citado a 15 de abril de 2018]. Disponível em: [https://canadianvascular.ca/Resources/Documents/AAA\\_statement08.pdf](https://canadianvascular.ca/Resources/Documents/AAA_statement08.pdf).
127. Singh H, Bell N, Dickinson JA, Lewin G, Tonelli M, Thombs B, et al. Recommendations on screening for abdominal aortic aneurysm in primary care. *Can Med Assoc J*. 2017;189(36):E1137-E45.
128. Conway AM, Malkawi AH, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Murray S, Thompson MM, et al. First-year results of a national abdominal aortic aneurysm screening programme in a single centre. *Brit J Surg*. 2012;99(1):73-7.
129. Benson RA, Poole R, Murray S, Moxey P, Loftus IM. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols. *J Vasc Surg*. 2016;63(2):301-4.
130. Mani K, Alund M, Bjorck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm among patients referred to the vascular laboratory is cost-effective. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(2):208-16.
131. Olchanski N, Winn A, Cohen JT, Neumann PJ. Abdominal aortic aneurysm screening: how many life years lost from underuse of the medicare screening benefit? *J Gen Intern Med*. 2014;29(8):1155-61.
132. Engelberger S, Rosso R, Sarti M, Del Grande F, Canevascini R, van den Berg JC, et al. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14412.
133. Corrado G, Durante A, Genchi V, Trabattoni L, Beretta S, Rovelli E, et al. Prevalence of previously undiagnosed abdominal aortic aneurysms in the area of Como: the ComoCuore "looking for AAA" ultrasonography screening. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(8):1213-7.
134. Giardina S, Pane B, Spinella G, Cafueri G, Corbo M, Brasseur P, et al. An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy. *J Vasc Surg*. 2011;54(4):938-46.
135. Spronk S, van Kempen BJ, Boll AP, Jorgensen JJ, Hunink MG, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and Norway. *Br J Surg*. 2011;98(11):1546-55.

136. Ehlers L, Overvad K, Sorensen J, Christensen S, Bech M, Kjolby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2009;338:1-7.
137. Fernandes e Fernandes J. Rede de Referência Hospitalar Angiologia e Cirurgia Vascular. 2017.
138. Sousa P, Fernandes e Fernandes J. A cirurgia vascular em Portugal de 2005 a 2025: conhecer para melhorar. Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa; Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. 2016.
139. Aorta é Vida! Invista na saúde. 2012.
140. Castro-Ferreira R, Mendes P, Couto P, Barreira R, Peixoto F, Aguiar M, et al. Rastreio populacional de aneurisma da aorta abdominal em Portugal - o imperativo da sua realização. *Angiologia e Cirurgia Vascular*. 2016;12(4):267-70.
141. Notícias Universidade Porto. FMUP desenvolve rastreio inédito de Aneurisma da Aorta Abdominal. Porto: Universidade Porto; 2016. [acedido a 15 de janeiro de 2018; citado a 20 de abril de 2018]. Disponível em: <https://noticias.up.pt/fmup-desenvolve-rastreio-inedito-de-aneurisma-da-aorta-abdominal/>.
142. Starr JE, Halpern V. Abdominal aortic aneurysms in women. *J Vasc Surg*. 2013;57(4):3S-10S.
143. Derubertis BG, Trocciola SM, Ryer EJ, Pieracci FM, McKinsey JF, Faries PL, et al. Abdominal aortic aneurysm in women: prevalence, risk factors, and implications for screening. *J Vasc Surg*. 2007;46(4):630-5.
144. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. *Br J Surg*. 2013;100(3):367-72.
145. Soderberg P, Wanhainen A, Svensjö S. Five year natural history of screening detected sub-aneurysms and abdominal aortic aneurysms in 70 year old women and systematic review of repair rate in women. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(6):802-9.
146. Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, Bown MJ, Thompson SG, Group SC. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg*. 2016;103(9):1097-104.
147. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2006;43(5):908-14.
148. Chun KC, Schmidt AS, Bains S, Nguyen AT, Samadzadeh KM, Wilson MD, et al. Surveillance outcomes of small abdominal aortic aneurysms identified from a large screening program. *J Vasc Surg*. 2016;63(1):55-61.
149. Thompson SG, Brown LC, Sweeting MJ, Bown MJ, Kim LG, Glover MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2013;17(41):1-118.
150. Hafez H, Druce PS, Ashton HA. Abdominal aortic aneurysm development in men following a "normal" aortic ultrasound scan. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36(5):553-8.
151. Wild JB, Stather PW, Biancari F, Choke EC, Earnshaw JJ, Grant SW, et al. A multicentre observational study of the outcomes of screening detected sub-aneurysmal aortic dilatation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(2):128-34.
152. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Editor's choice: five-year outcomes in men screened for abdominal aortic aneurysm at 65 years of age: a population-based cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47(1):37-44.
153. Sogaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ*. 2012;345(e4276):1-13.
154. Ellis M, Powell JT, Greenhalgh RM. Limitations of ultrasonography in surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 1991;78(5):614-6.
155. Thapar A, Cheal D, Hopkins T, Ward S, Shalhoub J, Yusuf SW. Internal or external wall diameter for abdominal aortic aneurysm screening? *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(6):503-5.

156. Chiu KW, Ling L, Tripathi V, Ahmed M, Shrivastava V. Ultrasound measurement for abdominal aortic aneurysm screening: a direct comparison of the three leading methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(4):367-73.
157. Meecham L, Jacomelli J, Pherwani AD, Earnshaw J. Editor's Choice - Self-referral to the NHS Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(3):317-21.
158. Borgbjerg J, Bogsted M, Lindholt JS, Behr-Rasmussen C, Horlyck A, Frokjaer JB. Superior reproducibility of the leading to leading edge and inner to inner edge methods in the ultrasound assessment of maximum abdominal aortic diameter. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(2):206-13.
159. Meecham L, Evans R, Buxton P, Allingham K, Hughes M, Rajagopalan S, et al. Abdominal aortic aneurysm diameters: A study on the discrepancy between inner to inner and outer to outer measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(1):28-32.
160. Smith RW, Evans T, Wolstenhulme S. Reliability of aortic aneurysm screening measurements. *Ultrasound.* 2014;22(2):80-90.
161. Kim LG, Thompson SG, Briggs AH, Buxton MJ, Campbell HE. How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysm? *Journal of Medical Screening.* 2007;14(1):46-52.
162. Zarrouk M, Lundqvist A, Holst J, Troeng T, Gottsater A. Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in combination with medical intervention in patients with small aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(6):766-73.
163. Lesjak M, Boreland F, Lyle D, Sidford J, Flecknoe-Brown S, Fletcher J. Screening for abdominal aortic aneurysm: does it affect men's quality of life? *Aust J Prim Health.* 2012;18(4):284-8.
164. Ericsson A, Holst J, Gottsater A, Zarrouk M, Kumlien C. Psychosocial consequences in men taking part in a national screening program for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Nurs.* 2017;35(4):211-20.
165. Bertero C, Carlsson P, Lundgren F. Screening for abdominal aortic aneurysm, a one-year follow up: an interview study. *J Vasc Nurs.* 2010;28(3):97-101.
166. Pettersson M, Hansson A, Brodersen J, Kumlien C. Experiences of the screening process and the diagnosis abdominal aortic aneurysm among 65-year-old men from invitation to a 1-year surveillance. *J Vasc Nurs.* 2017;35(2):70-7.
167. Brannstrom M, Bjorck M, Strandberg G, Wanhainen A. Patients' experiences of being informed about having an abdominal aortic aneurysm - a follow-up case study five years after screening. *J Vasc Nurs.* 2009;27(3):70-4.
168. Reed WW, Hallett JW, Jr., Damiano MA, Ballard DJ. Learning from the last ultrasound. A population-based study of patients with abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Med.* 1997;157(18):2064-8.
169. Conway KP, Byrne J, Townsend M, Lane IF. Prognosis of patients turned down for conventional abdominal aortic aneurysm repair in the endovascular and sonographic era: Szilagyi revisited? *J Vasc Surg.* 2001;33(4):752-7.
170. Lindholt JS, Fasting U. Screening for abdominal aortic aneurysm among patients referred to vascular laboratory. Indeed feasible - But acceptable? *Eur J Vasc Endovasc.* 2008;35(6):675-6.
171. Gotzsche PC. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull.* 2011;58(3):A4246.